



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 311 756**

51 Int. Cl.:
A61K 31/16 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03813821 .0**
96 Fecha de presentación : **18.12.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1587506**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.10.2005**

54 Título: **Administración de la capsiacina.**

30 Prioridad: **18.12.2002 US 434530 P**
18.12.2002 US 434500 P
18.12.2002 US 434828 P
18.12.2002 US 434501 P
18.12.2002 US 434452 P
18.12.2002 US 434453 P
08.04.2003 US 461164 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2009

73 Titular/es: **Algorx**
101 Interchange Plaza, Suite 102
Cranbury, New Jersey 08512, US

72 Inventor/es: **Burch, Ronald;**
Carter, Richard, B. y
Lazar, Jeff

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 311 756 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Administración de la capsiacina.

5 **Campo de la invención**

Esta solicitud está dirigida a composiciones y los procedimientos para aliviar el dolor en un sitio específico, por ejemplo, asociado con inflamación de articulaciones, tendones, nervios, músculo, y otros tejidos blandos, lesiones nerviosas y neuropatías, y dolor a partir de tumores en tejidos blandos o hueso.

10 **Antecedentes de la invención**

La capsiacina, una sustancia picante derivada a partir de plantas de la familia de las Solanáceas (pimientos rojos picantes) se ha empleado largamente como una herramienta experimental debido a su acción selectiva sobre las fibras nerviosas aferentes de pequeño diámetro fibras C- y fibras A-delta que se cree que señalan el dolor. A partir de estudios en animales, la capsiacina parece provocar la despolarización de la membrana C- fibra mediante la apertura de canales de cationes permeables al calcio y al sodio. Recientemente se ha clonado uno de los receptores para los efectos de la capsiacina. La capsiacina puede obtenerse fácilmente mediante extracción con etanol del fruto del *Capsicum frutescens* o *Capsicum annum*. La capsiacina es conocida por el nombre químico de N-(4-hidroxi-3-metoxibenzil)-8-metilnon-trans-6-enamida. La capsiacina es prácticamente insoluble en agua, pero es libremente soluble en alcohol, éter, benceno y cloroformo. Terapéuticamente, la capsiacina se ha utilizado como un analgésico tópico. La capsiacina está disponible comercialmente como Capsiacina USP de Steve Weiss & Co., 315 East 68th Street, New York, NY 10021 y también puede prepararse sintéticamente mediante procedimientos publicados. Ver Michalska *et al.*, "Synthesis and Local Anesthetic Properties of N-substituted 3,4-Dimethoxyphenethylamine Derivados", Diss Pharm. Pharmacol., Vol. 24, (1972), pp. 17-25, (Chem. Abs. 77: 19271 a), describe N-pentil y N-hexil 3,4-dimetoxifenilacetamidas que son reducidas a las respectivas aminas secundarias.

La capsiacina está enumerada en las farmacopeas del Reino Unido, Australia, Bélgica, Egipto, Alemania, Hungría, Italia, Japón, Polonia, Portugal, España, y Suiza y ha sido anteriormente enumerada en la United States Pharmacopoeia y el National Formulary. La FDA propuso monografías sobre productos de droga analgésica para medicinas sin receta (OTC) de uso humano. Estos incluyen la capsiacina y preparaciones de Capsicum que son referidas como seguras y efectivas para su uso como analgésicos externos sin receta. La capsiacina es la única entidad química de Capsicum reconocida por la FDA. La capsiacina (de venta sin receta) contiene no menos del 110% del total de capsiacinoídes que típicamente corresponde al 63% de capsiacina pura. La capsiacina USP es trans-capsiacina (55-60%) y también contiene los precursores dihidrocapsiacina y nordihidrocapsiacina.

Los efectos mediados por la capsiacina incluyen: (i) activación de ofnociceptores en tejidos periféricos; (ii) desensibilización eventual de nociceptores periféricos a una o más modalidades de estímulos; (iii) degeneración celular de aferentes sensibles A-delta y C-fibra; (iv) activación de proteasas neuronales; (v) bloqueo de transporte axonal; y (vi) la disminución del número absoluto de fibras nociceptivas sin afectar el número de fibras no-nociceptivas.

Las formas de dosificación de la capsiacina que han sido más ampliamente estudiadas clínicamente son cremas que contienen capsiacina (Zostrix, Zostrix-HP, y Axsain). Estos productos han sido examinados en un amplio espectro de condiciones dolorosas que incluyen osteoartritis. Sin embargo la eficacia de la capsiacina administrada tópicamente en artritis en general ha demostrado ser limitada.

Publicaciones anteriores describen la administración tópica de la capsiacina para el tratamiento de diferentes condiciones. Por ejemplo, U.S. Pat. No. 4.997.853 (Bernstein) describe procedimientos y composiciones utilizando capsiacina como un analgésico externo. U.S. Pat. No. 5.063.060 (Bernstein) describe composiciones y los procedimientos para tratar desórdenes dolorosos, inflamatorios o alérgicos. U.S. Pat. No. 5.178.879 (Adekunle, *et al.*) describe procedimientos para preparar un gel no-graso de capsiacina para administración tópica para el tratamiento del dolor. U.S. Pat. No. 5.296.225 (Adekunle, *et al.*) describe procedimientos indirectos de tratamiento de dolor orofacial con capsiacina tópica. U.S. Pat. No. 5.665.378 (Davis, *et al.*) describe formulaciones terapéuticas transdérmicas que comprenden capsiacina, un agente no esteroide anti-inflamatorio y Parnabrom para el tratamiento del dolor. La Patente U.S. No. 6.248.788 (Robbins, *et al.*) describe la administración de crema al 7,5% de capsiacina en combinación con inyecciones epidurales de Marcaine en pacientes que sufrían de dolor persistente de larga duración en los pies. La Patente U.S. No. 6.239.180 (Robbins) describe la combinación de parches cargados de capsiacina con anestesia local para tratar neuropatías periféricas. El uso de capsiacina tópica también se ha descrito en la técnica para tratar condiciones tan diversas como el síndrome de dolor post mastectomía (Watson and Evans, Dolor 51: 375-79 (1992)); neuropatía diabética dolorosa (Tandan *et al.*, Diabetes Care 15: 8-13 (1992)); The Capsiacina Study Group, Arch Intern Med 151:2225-9 (1991); neuralgia post-herpética (Watson *et al.*, Dolor 33: 333-40 (1988)), Watson *et al.*, Clin. Ther. 15: 510-26 (1993); Bernstein *et al.*, J. Am Acad Dermatol 21: 265-70 (1989) y dolor en el síndrome de Guillian-Barre (Morganlander *et al.*, Annals of Neurology 29:199 (1990)). La capsiacina también se ha utilizado en el tratamiento de osteoartritis (Deal *et al.*, Clin Ther 13: 383-95 (1991); McCarthy and McCarthy, J. Rheumatol 19: 604-7 (1992); Altman *et al.*, Seminars in Arthritis and Rheumatism 23: 25-33 (1994). Además, la patente U.S. No. 4.599.342 (LaHann) describe la administración oral y subcutánea o intramuscular de una combinación de capsiacina o un análogo de la capsiacina con un analgésico opiáceo. La patente U.S. No. 4.313.958 (LaHann) describe la administración intratecal, epidural, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y subcutánea de capsiacina utilizando un patrón de dosificación de "stair-step".

Los humanos han sido largamente expuestos a fuentes dietéticas de especies que contienen capsiacina y a preparaciones tópicas empleadas para una variedad de indicaciones medicas. Esta vasta experiencia no ha revelado efectos adversos significativos o duraderos de la exposición a la capsiacina. La reciente determinación de los efectos terapéuticos potenciales de la capsiacina en fibras nerviosas aferentes sensoriales desmielinizadas requiere una minuciosa consideración de este compuesto para ulterior desarrollo farmacéutico.

Debido a la habilidad de la capsiacina para desensibilizar nociceptores en tejidos periféricos, sus efectos analgésicos potenciales también se han evaluado en diferentes procesos clínicos. Sin embargo, debido a que la aplicación de la capsiacina en sí frecuentemente causa dolor de quemadura e hiperalgesia además del dolor neuropático que se está tratando, la conformidad del paciente ha sido poca y las tasas de abandono durante los procesos clínicos han excedido el cincuenta por ciento. El dolor de quemazón espontáneo y la hiperalgesia se cree que se deben a la intensa activación y sensibilización temporal de los nociceptores periféricos en el lugar de la aplicación de la capsiacina. Esta activación y sensibilización se produce con anterioridad a la fase de desensibilización. La fase de activación puede ser una barrera para el uso de la capsiacina debido al dolor producido.

Sería por lo tanto ventajoso proporcionar procedimientos y composiciones que incluyan capsiacina o análogos de la misma capsiacina con concentraciones efectivas para producir un efecto analgésico sin los efectos colaterales normalmente asociados con el uso de la capsiacina.

Objetivos y descripción de la invención

La invención se refiere al uso de la capsiacina en la preparación de un medicamento para un procedimiento para aliviar el dolor en un lugar en un ser humano o animal que necesite el mismo, comprendiendo dicho procedimiento:

Administrar en un lugar de dolor discreto en ser humano o animal que lo necesite una única dosis inyectable, implantable o infiltrable de capsiacina en una cantidad efectiva para desnervar dicho lugar discreto sin suscitar un efecto fuera del lugar discreto y para atenuar el dolor que emana desde este lugar, siendo dicha dosis efectiva de 1 μg hasta 5000 μg de capsiacina que tenga al menos un 95% de pureza de trans-capsiacina cuando dicha dosis es inyectada o implantada en un lugar discreto seleccionado a partir de un lugar quirúrgico, una herida abierta, un espacio corporal, un lugar intra-articular, un lugar intercostal, un lugar intra-sinovial, un lugar intra-arterial, un lugar intra-espinal, una bolsa, un tendón, un ligamento, un hueso, un musculo, un nervio, un lugar de una lesión, y un lugar tumoral, en tejido blando o hueso, siendo dicha dosis efectiva de 1 μg hasta 15.000 μg de capsiacina que tenga al menos un 95% de pureza de trans-capsiacina cuando dicha dosis se administra mediante infiltración en un lugar quirúrgico o en una herida abierta;

Co-administrar una cantidad efectiva de un agente adjunto que comprende un agente antiinflamatorio no esteroide.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica inyectable o implantable para atenuar el dolor en un lugar en un ser humano o animal que lo necesite, que comprende: entre 1 μg y 5000 μg de capsiacina que tenga al menos un 95% de pureza de trans-capsiacina, un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección o implantación; y al menos un agente adjunto que comprende un agente antiinflamatorio no esteroide en una cantidad efectiva para disminuir un efecto indeseado de la capsiacina. Y una composición farmacéutica infiltrable para atenuar el dolor en un lugar en un ser humano o animal que lo necesite, que comprende: entre 1 μg y 15,000 μg de capsiacina que tenga al menos un 95% de pureza de trans-capsiacina, un vehículo farmacéuticamente aceptable para infiltración; y al menos un agente adjunto que comprende un agente anti-inflamatorio no esteroide en una cantidad efectiva para disminuir un efecto no deseado del capsiacinaoide.

Para que la invención aquí descrita pueda entenderse más completamente, se proporcionan las siguientes definiciones para los propósitos de este descubrimiento:

El término “inyección” debe significar administración de capsiacina en un sitio discreto a través de la piel de un ser humano o animal.

El término “implantación” debe significar administración de capsiacina en un sitio discreto a través de la implantación de la dosis de capsiacina dentro de la piel, tejido, músculos, tendones, articulaciones, u otras partes del cuerpo de un ser humano o animal.

El término “infiltración” o “infiltrable” debe significar administración dentro de un lugar quirúrgico discreto o herida abierta en un ser humano o animal.

Como se emplea aquí, el término “capsiacinaoide” significa capsiacina.

Dolor agudo debe significar cualquier dolor que se presente con una inserción rápida seguida por un curso corto, severo, por ejemplo, dolor de cabeza, dolor asociado con el cáncer, fracturas, tensiones, torceduras, y dislocaciones de huesos, juntas, ligamentos y tendones.

Dolor crónico debe significar dolor que dura por un largo periodo de tiempo o que está marcado por una recurrencia frecuente, por ejemplo, dolor asociado con enfermedades terminales, artritis, enfermedades autoinmunes; o dolor

neuropático causado por enfermedades degenerativas tales como diabetes mellitus o degeneración espinal, o resultante a partir de remodelación neural a continuación de una lesión traumática o cirugía.

Tal como se emplea aquí, el término “anestésico local” significa cualquier droga o mezcla de drogas que proporciona obnubilación y/o analgesia local.

Mediante co-administración se indica tanto la administración de una única composición que contiene tanto la capsiaquina y un agente(s) adicional terapéuticamente efectivo, por ejemplo, anestésico local o fenol, o la administración de una capsiaquina y el agente(s) terapéuticamente efectivo adicional como composiciones separadas dentro de períodos de tiempo suficientemente cortos que el resultado efectivo es equivalente a aquel obtenido cuando ambos componentes son administrados como una única composición.

Breve descripción de los dibujos

Los siguientes dibujos son ilustrativos de realizaciones de la invención,

La Figura 1 es un gráfico que muestra la concentración del plasma de las dosis de 10 μg , 100 μg y 300 μg de capsiaquina administradas a sujetos de estudio ingresados en el Estudio de Seguridad de Osteoartritis ejemplificado en el Ejemplo 1.

La Figura 2 es un gráfico que muestra el porcentaje de reducción en el Índice VAS en comparación con la línea de base en sujetos de estudio ingresados en el Estudio de Seguridad de Osteoartritis ejemplificado en el Ejemplo 1.

La Figura 3 es un gráfico que muestra el Índice de Dolor NRS en sujetos de estudio ingresados en el Estudio de Eficacia de Osteoartritis ejemplificado en el Ejemplo 2.

La Figura 4 es un gráfico que muestra una comparación del Índice de Dolor VAS entre sujetos ingresados en el estudio de Eficacia de Bunionectomía ejemplificado en el Ejemplo 3.

La Figura 5 es un gráfico que muestra una comparación del porcentaje de sujetos ingresados en el estudio de Eficacia de Bunionectomía ejemplificado en el Ejemplo 3 que requieren medicación de rescate.

Descripción detallada de la invención

Las composiciones y los procedimientos aquí descritos pueden utilizarse para tratar el dolor en un lugar específico con una cantidad efectiva de capsiaquina de aquí en adelante referida como “capsiacinoides”. En una realización preferida, los procedimientos implican la administración de una cantidad efectiva de capsiacinanoide en un lugar en un ser humano o animal para aliviar el dolor en el lugar.

En otra realización, los procedimientos implican proporcionar anestesia en el lugar donde se administrará el capsiacinanoide, y administrar luego una cantidad efectiva de capsiacinanoide en el lugar. La anestesia puede proporcionarse directamente en el lugar, o en un lugar remoto que produce anestesia en el lugar donde se administrará el capsiacinanoide. Por ejemplo, puede proporcionarse anestesia regional epidural a pacientes a los cuales se administrará el capsiacinanoide en un lugar ubicado de la cintura para abajo. Alternativamente, puede administrarse un anestésico local como un bloqueo regional, un bloqueo proximal, un bloqueo somático, o un bloqueo neuroaxial. El anestésico puede ser administrado como un anestésico general, como un bloqueo espinal, como un bloqueo epidural, o como un bloqueo nervioso. Preferentemente, en las realizaciones en las cuales se administra un anestésico local, el anestésico local se administra antes de la administración del capsiacinanoide, de forma tal que el anestésico local proporciona anestesia temporal al área a tratar con el capsiacinanoide.

Ejemplos de agentes anestésicos locales que pueden utilizarse incluyen bupivacaína, ropivacaína, dibucaína, procaína, cloroprocaina, prilocaína, mepivacaína, etidocaína, tetracaína, lidocaína, y xilocaína, y mezclas de las mismas y cualquier otro anestésico local aceptable farmacéuticamente conocido en la técnica. El anestésico local puede estar en la forma de una sal, por ejemplo, el hidrocloreto, bromuro, acetato, citrato, carbonato o sulfato. Más preferentemente, el agente anestésico local está en la forma de una base libre. Los agentes anestésicos locales preferidos incluyen, por ejemplo, bupivacaína. Para la bupivacaína, la base libre proporciona una liberación inicial más lenta y evita una “descarga” temprana del anestésico local en el lugar de infiltración. Otros anestésicos locales pueden actuar diferencialmente. Los agentes anestésicos locales típicamente administrada de forma sistemática también puede utilizarse en aquellos casos en los que los medios de administración resultan sólo en un efecto local, antes que sistémico.

La dosis de anestésico local dependerá del anestésico que se administra así como del lugar donde el anestésico local se administra. Por ejemplo, en realizaciones donde el anestésico local se administra vía un bloqueo regional (por ejemplo, un bloqueo de tobillo), la dosis de anestésico oscila entre aproximadamente 1 ml hasta aproximadamente 30 ml de una solución 0,5% (por ejemplo, bupivacaína). En otras realizaciones una dosis de 3 mg/kg (máximo 200 mg) de una solución 2% (por ejemplo, lidocaína) puede ser administrada mediante infiltración intra-articular. En otras realizaciones la dosis de anestésico local puede oscilar entre 0,5 ml hasta aproximadamente 60 ml de una solución de 0,25% a 5%.

Alternativamente, puede administrarse fenol en el lugar quirúrgico o herida abierta a tratar en lugar de (o además de) un anestésico local para anestesiar el área. El fenol puede preferentemente ser administrado antes de la administración del capsicainoide, o puede ser co-administrado con la dosis del capsicainoide. Mediante co-administración se indica tanto la administración de una única composición que contenga tanto el capsicainoide como el fenol, o la administración del capsicainoide y del fenol como composiciones separadas dentro de períodos de tiempo suficientemente cortos de forma tal que el resultado efectivo es equivalente a aquel obtenido cuando ambos componentes son administrados como una única composición.

Antes de la presente invención, por ejemplo, en la patente U.S. No. 4.313.958 (LaHann), la capsicina se describe como produciendo analgesia cuando es administrada vía "administración sistémica" (es decir, intratecal, epidural, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y subcutánea). Las pruebas en animales se efectúan vía "dosificación de etapas escalonadas" la cual supuestamente se dijo que reduce o elimina alguno de los efectos colaterales de la capsicina. Se informa allí que la capsicina, cuando se suministra sistemáticamente en dosis finales de 25 mg/kg o menos antes de la radiación ultra violeta, previene de la hiperalgesia inducida por la radiación, pero no elevan el umbral de dolor por encima del rango normal. Sólo cuando fueron administradas sistemáticamente dosis mayores de capsicina, es decir dosis finales de capsicina de 50 mg/kg o mayores, se elevó el umbral de dolor. LaHann supuso (pero no ejemplificó), que para el uso clínico en humanos, fueron aceptables dosis totales desde 0,05 mg/kg hasta 1.000 mg/kg y fueron preferidas dosis totales desde 0,25 mg/kg hasta 500 mg/kg. Las ratas pesaron entre 125 y 175 gramos y la dosis total administrada de capsicina osciló desde 27 mg/kg hasta 102 mg/kg (o una dosis total inyectada de forma subcutánea de aproximadamente 3,375 mg hasta aproximadamente 17,85 mg de capsicina).

Más recientemente, la patente U.S. No. 5.962.532 (Campbell *et al*) describe un volumen de inyección de 0,1 a 20 ml y una concentración de capsicina entre 0,01 y 10% para administración parenteral, lo que se calcula como una dosis total de capsicina de entre 0,01 mg y 2.000 mg, basado en volumen y concentración.

Por el contrario, en la presente invención, la administración de cantidades de microgramos de capsicina en aéreas discretas localizadas, lugares quirúrgicos o heridas abiertas responsables del tratamiento y/o atenuación of dolor reconoce ventajas significativas sobre el sistema de exposición amplia a cantidades de miligramos para producir un efecto terapéutico a través de la alteración de la función sensorial nerviosa en un área limitada.

En la presente invención, una única dosis desde aproximadamente 1 μ g a 5,000 μ g de capsicina, se administra vía inyección o implantación para producir una destrucción o incapacitación selectiva, altamente localizada de C-fibra y/o A-delta-fibra en aéreas discretas localizadas responsables de la iniciación del dolor con el propósito de eliminar el dolor que surge desde este locus, a la vez que minimizan las potenciales consecuencias adversas de la activación de C-fibra y/o A-delta-fibra y/o el daño fuera del locus del dolor. En algunas realizaciones preferidas, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 3000 microgramos de capsicina se administra en el lugar. En algunas realizaciones preferidas, la cantidad de capsicina administrada en el lugar es preferentemente desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 1000 microgramos. En algunas otras realizaciones la cantidad de capsicina administrada en el lugar es preferentemente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 1000 microgramos, más preferentemente desde 20 hasta aproximadamente 300 microgramos, y aún más preferentemente desde aproximadamente 35 hasta aproximadamente 200 microgramos. En otras palabras, la presente invención está dirigida a la administración de una única dosis de capsicina mediante inyección o implantación en una cantidad que es enormemente reducida en comparación con el rango de dosificación previamente considerada útil por aquellos entendidos en la técnica para desnervar las fibras nerviosas en un área discreta, localizada sin provocar un efecto sistémico (por ejemplo, un efecto más allá de la ubicación discreta, localizada).

En otras realizaciones de la presente invención, una única dosis de desde aproximadamente 1 μ g hasta 15,000 μ g de capsicina, se administra a través de infiltración para producir una destrucción o incapacitación selectiva, altamente localizada de C-fibra y/o A-delta-fibra en aéreas discretas localizadas responsables de la iniciación del dolor con el propósito de eliminar el dolor que surge desde ese locus, a la vez que minimizando las potenciales consecuencias adversas de la activación y/o el daño C-fibra y/o A-delta-fibra fuera del locus del dolor. En algunas realizaciones preferidas, desde aproximadamente 600 hasta aproximadamente 15,000 microgramos de capsicina, se administra en el lugar quirúrgico o herida abierta. En algunas realizaciones preferidas, la cantidad de capsicina y/o preferentemente el rango de capsicina administrada en el lugar quirúrgico o herida abierta es desde aproximadamente 1.000 hasta aproximadamente 10.000 microgramos. En otras palabras, la presente invención se dirige a la administración de una única dosis de capsicina mediante infiltración en una cantidad que es enormemente reducida en comparación con el rango de dosificación previamente considerado útil por aquellos entendidos en la técnica para desnervar las fibras nerviosas en un área discreta, localizada sin provocar un efecto sistémico (por ejemplo, un efecto más allá de la ubicación discreta, localizada).

El capsicainoide utilizado en las composiciones y los procedimientos de la invención es capsicina en sí misma. La capsicina purificada usada en las composiciones y los procedimientos de la invención consiste esencialmente en el transisómero. El transisómero de capsicina tiene su actividad en el receptor vaniloide, los procedimientos y la formulación de la presente invención son especialmente útiles para tratar desordenes o dolor que puede ser aliviado a través de la activación de los receptores vaniloides a través del mecanismo VR-1. Mientras que la capsicina USP contiene sólo aproximadamente 55-60% trans-capsicina, con el recordatorio que comprende los precursores dihidrocapsicina y nordihidrocapsicina. La formulación preferentemente consiste esencialmente en trans-capsicina, por ejemplo,

ES 2 311 756 T3

preferentemente que tiene una pureza mayor de aproximadamente 97%, preferentemente mayor de aproximadamente 98%, más preferentemente mayor de aproximadamente 99% de trans-capsiacina.

El transisómero es preferentemente preparado de acuerdo con el procedimiento para sintetizar el trans isómero de capsicacina a partir de un proceso de cuatro etapas y purificarlo como se describe en la solicitud de patente provisional U.S. No. 60/461.164 presentada en Abril 8, 2003, cuya descripción se incorpora aquí referencia en su totalidad. De acuerdo con la solicitud de patente provisional U.S. No. 60/461.164 dicho procedimiento para sintetizar el trans-isómero de capsicacina comprende a) alquilar 3-metil butino con ácido haloaléxico y/o ácido -haloalcanico para obtener ácido 8-metil-6-noninoico y/o ácido alquinoico análogos del mismo; b) reducir d ácido 8-metil-6-no inoico para obtener ácido trans-8-metil-nonenoico; c) activar el ácido 8-metil-nonenoico para obtener un cloruro ácido; y d) acilar 4-hidroxi-3-metoxibenzilamina hidrocloreuro con el cloruro ácido para obtener trans-capsiacina.

En algunas realizaciones, la etapa a) del procedimiento para la preparación de la capsicacina para su uso en la presente invención comprende las etapas de: i) mezclar tetrahidrofurano anhidro (THF) con hexametilfosforamida (HMPA) y enfriar la mezcla hasta aproximadamente -78°C hasta aproximadamente -75°C; ii) añadir a la mezcla de la etapa i) 3-metil butino seguido por una adición en forma de gotas de una base a una temperatura desde aproximadamente -78°C hasta aproximadamente -65°C para obtener una segunda mezcla; iii) calentar la segunda mezcla hasta aproximadamente -30°C y agitar durante aproximadamente 30 minutos; y iv) añadir en forma de gotas una solución de un ácido haloaléxico en tetrahidrofurano anhidro a una temperatura de aproximadamente -30°C durante aproximadamente 10 hasta aproximadamente 15 minutos, calentar luego gradualmente a temperatura ambiente y agitar durante toda la noche para obtener una mezcla de reacción.

En algunas otras realizaciones, se proporciona un procedimiento para obtener una etapa en crudo a) producto intermedio que comprende además las etapas de: i) añadir ácido hidroclórico 3M (HCl) a una mezcla de reacción y extraer la mezcla de reacción con etil acetato; y ii) lavar la mezcla de reacción extraída con salmuera para producir el producto en crudo.

En algunas realizaciones, la etapa b) del procedimiento para la preparación de la capsicacina para su uso en la presente invención comprende las etapas de: i) disolver dicho ácido 8-metil-6-noninoico en una mezcla de tetrahidrofurano anhidro y terciario-butil alcohol (t-BuOH) para obtener una solución y enfriar la solución hasta aproximadamente -55°C hasta aproximadamente -40°C; ii) condensar amoníaco (NH₃) a la solución a una temperatura de aproximadamente -50°C hasta aproximadamente -40°C; iii) añadir goteos de sodio en forma de segmentos y agitar desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 2 horas a una temperatura desde aproximadamente -45°C hasta aproximadamente -30°C, y iv) añadir cloruro de amonio (NH₄Cl), calentar a temperatura ambiente y permitir que el NH₃ se evapore durante toda la noche para obtener una mezcla de reacción. La etapa iii) de la etapa b) de la reacción puede comprender además añadir litio en forma de segmentos y agitar desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 2 horas a una temperatura desde aproximadamente -65°C hasta aproximadamente -45°C.

En algunas otras realizaciones la etapa en crudo b) el producto intermedio comprende además las etapas de: i) añadir agua a la mezcla de reacción; ii) acidificar la mezcla de reacción con 6N HCl hasta un pH de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 3; iii) extraer la mezcla de reacción con etil acetato, lavar con salmuera y secar sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄); y iv) filtrar y extraer los solventes bajo vacío para obtener un producto intermedio en crudo de la etapa b).

En algunas realizaciones, la etapa c) del procedimiento para la preparación de la capsicacina para utilizar en la presente invención comprende las etapas de: i) añadir en forma de gotas un tionil haluro al ácido 8-metil-nonenoico a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos hasta aproximadamente 30 minutos para formar una solución; ii) calentar la solución a aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 75°C durante un periodo de aproximadamente 1 hora; y iii) extraer el exceso de tionil haluro bajo vacío a aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 45°C para obtener un producto intermedio de etapa c).

En algunas realizaciones, la etapa d) del procedimiento para la preparación de la capsicacina para su uso en la presente invención comprende las etapas de: i) mezclar 4-hidroxi-3-metoxi benzilamina hidrocloreuro y dimetilformamida (DMF); ii) añadir en forma de porciones a temperatura ambiente a la mezcla de la etapa i) hidróxido de sodio (NaOH) 5N y agitar durante aproximadamente 30 minutos; iii) añadir ácido haluro en anhidro éter en forma de gotas a una temperatura de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 10°C durante aproximadamente 20 minutos hasta aproximadamente 1 hora; y, a continuación, iv) calentar gradualmente la mezcla a temperatura ambiente y agitar durante toda la noche. En algunas realizaciones la etapa d) comprende además las etapas de: i) añadir agua a la mezcla y extraer la mezcla con etil acetato para obtener un extracto etil acetato; ii) lavar dicho extracto con 1N HCl y, a continuación, lavar con bicarbonato de sodio (NaHCO₃); iii) lavar la solución con salmuera y secar sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄); y iv) filtrar y extraer los solventes bajo vacío para obtener un producto en crudo.

En algunas realizaciones preferidas, el procedimiento de preparación de la trans-capsiacina o capsicacina intermedia después de una o más de las etapas (por ejemplo, a), b), c) y/o d)) comprende además purificar el producto en crudo mediante cromatografía de columna, cromatografía flash, o similar, usando gel de sílice y eluir con una mezcla de etil acetato/hexano para obtener un producto trans-capsiacina en crudo.

Preferentemente, después que la capsiaquina se forma a través del proceso 4 etapa que se ha descrito con anterioridad, el producto trans-capsiaquina se somete a un proceso de purificación que comprende las etapas de: i) disolver el producto trans-capsiaquina en crudo en una mezcla de éter/hexano y calentar la mezcla hasta aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 45°C; ii) enfriar la mezcla a temperatura ambiente mientras se agita durante aproximadamente 2 horas; y iii) filtrar la mezcla para proporcionar un producto trans-capsiaquina purificado.

Alternativamente, o adicionalmente al proceso(s) de purificación como se ha descrito con anterioridad, la capsiaquina se somete a un proceso de purificación adicional también referido como “purificación semi-prep” o “purificación semi-preparatoria” de capsiaquina. En la purificación semi-prep, la capsiaquina o capsiaquina previamente purificada se purifica a través del uso de una HPLC semi-preparatoria (cromatografía líquida de alto rendimiento), la cual preferentemente proporciona un producto trans-capsiaquina que tiene una pureza de más de aproximadamente 97%, preferentemente mayor de aproximadamente 98%, más preferentemente mayor de aproximadamente 99% de capsiaquina.

El ingrediente activo en la preparación comprende al menos aproximadamente 95% de trans-capsiaquina pura. En las realizaciones más preferidas, la preparación incluye al menos aproximadamente 99% de trans-capsiaquina pura.

En vista de la actividad colectiva del trans-isómero de la capsiaquina en el receptor VR-1, se contempla que es posible en algunas realizaciones de la presente invención que la cantidad de trans-capsiaquina incluida en los procedimientos y formulaciones de la presente invención se reducirá en comparación con una preparación que incluye una forma menos pura de capsiaquina (por ejemplo, capsiaquina USP).

La capsiaquina, ya sea en forma de extracto crudo, capsiaquina USP, o como capsiaquina purificada, ha sido completamente estudiada en una variedad de pruebas *in vitro*, y en diversas especies animales *in vivo*. La administración de una única dosis de capsiaquinanoide de acuerdo con los procedimientos de la presente invención minimiza y/o previene el suministro sistémico de la capsiaquina para los propósitos de: a) producir una destrucción o incapacitación selectiva, altamente localizada de C-fibras y/o A-delta fibras en un área discreta, localizada responsable de la iniciación del dolor (por ejemplo, intra-articular articulaciones, intrasnovalmente) con el propósito de reducir o eliminar el dolor que surge de un locus discreto (es decir, producir antinocicepción), y b) minimizar potenciales consecuencias adversas de activación y/o daño de la C-fibra y/o A-delta fuera del locus de dolor (es decir, daño a mecanismos homeostáticos, tales como reflejo cardiaco [por ejemplo, reflejo de Bezold-Jarisch] o reflejo de micturación [por ejemplo, impulso a nulo] o a fibras nerviosas en el sistema nervioso central). El efecto analgésico preferentemente proporciona alivio del dolor durante al menos aproximadamente 48 hasta aproximadamente 120 horas, preferentemente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 21 días, more preferentemente desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 5 semanas, aún más preferentemente durante al menos aproximadamente 6 hasta aproximadamente 8 semanas, y más preferentemente durante al menos aproximadamente 16 semanas o más.

Los sistemas de suministro también pueden utilizarse para administrar capsiaquina y anestésicos locales que producen bloqueos de modalidad específica, como informó Schneider, *et al.*, *Anesthesiology*, 74:270-281 (1991), o posee atributos físico-químico que los hace más útiles para su liberación sostenida para una única inyección de bloqueo, como informó Masters, *et al.*, *Soc. Neurosci. Abstr.*, 18:200 (1992), cuyas enseñanzas se incorporan aquí. Un ejemplo de un sistema de suministro que incluye microesferas en las cuales el anestésico se incorpora en una matriz de polímero en una carga porcentual de 0,1% a 90% en peso, preferentemente 5% a 75% en peso. Es posible adaptar un sistema para suministrar una carga especificada y las subsiguientes dosis de mantenimiento mediante la manipulación del porcentaje de droga incorporada en el polímero y la forma de la matriz, además de la forma de anestésico local (base libre versus sal) y el procedimiento de producción. La cantidad de droga liberada por día se incrementa proporcionalmente con el porcentaje de droga incorporado en la matriz (por ejemplo, desde 5 a 10 a 20%). Otras formas de sistemas de suministro incluyen microcápsulas, placas, granos, y gránulos, que en algunos casos puede formularse en una pasta o suspensión.

Los sistemas de suministro están formados más preferentemente de un polímero sintético biodegradable, a pesar que otros materiales también pueden ser utilizados para formular los sistemas de suministro, incluyendo proteínas, polisacáridos, y polímeros sintético no-biodegradables. Es más preferible que el polímero se degrade *in vivo* durante un período de menos de un año, con al menos 50% del polímero degradándose dentro de los seis meses o menos. Aún más preferentemente, el polímero se degradará significativamente dentro de un mes, con al menos 50% del polímero degradándose en residuos no tóxicos que son expulsados por el cuerpo, y con el 100% de la capsiaquina y del anestésico siendo liberados dentro de un período de dos semanas. Los polímeros también deben preferentemente degradarse mediante hidrólisis mediante erosión superficial, más que mediante erosión a granel, de forma tal que la liberación no sólo es sostenida sino también lineal. Los polímeros que reúnen estos criterios incluyen algunos de los polianhídridos, poli(hidroxi ácidos) tales como co-polímeros de ácido láctico y ácido glicólico en los cuales la relación de peso de ácido láctico respecto al ácido glicólico es no mayor de 4:1 (es decir, 80% o menos de ácido láctico a 20% o más de ácido glicólico en peso), y poliortoésteres que contienen un componente catalizador o mejorador de la degradación, por ejemplo, que contiene al menos 1% en peso de catalizador anhídrido tal como anhídrido maleico. Otros polímeros incluyen polímeros de proteína tales como gelatina y fibrina y polisacáridos tales como ácido hialurónico. El ácido poliláctico no es útil debido a que toma al menos un año para degradarse *in vivo*. Los polímeros deben ser biocompatibles. La biocompatibilidad se mejora mediante la recristalización tanto de los monómeros que forman el polímero y/o del polímero utilizando técnicas estándar.

Otro portador local o sistemas de liberación también puede utilizarse, por ejemplo, las microgotas de lecitina o liposomas de Haynes, *et al.*, *Anesthesiology* 63,490-499 (1985), o las micropartículas polímero-fosfolípido de la U.S. Pat. No. 5.188.837 de Domb.

Los procedimientos para la fabricación de sistemas de suministro adecuados para la administración de la capsicacina sola o junto con el anestésico local son conocidos para aquellos entendidos en la técnica. Las formulaciones también pueden ser diseñadas para suministrar tanto el anestésico y la capsicacina, ya sea simultánea o secuencialmente.

El anestésico local puede preferentemente ser administrada mediante inyección directa, implantación o infiltración en el lugar donde la capsicacina o el análogo capsicacina debe ser administrado, por ejemplo, mediante la administración del anestésico local directamente en la estructura enferma o que produce dolor o el nervio lesionado o el nervio que proporciona inervación al área dolorosa, o que efectúa un bloqueo regional del área que incluye el lugar donde la capsicacina debe ser administrada.

En otra realización, el anestésico local puede preferentemente ser administrado mediante inyección o implantación del anestésico dentro del espacio epidural adyacente a la espina dorsal para un dolor que se origina por debajo de la cintura del paciente, o directamente dentro de la articulación para un dolor que se origina por encima de la cintura del paciente. La administración previa de un bloqueo neural proximal desensibiliza suficientemente las C fibras a los efectos laterales picantes esperados de la subsiguiente administración de la capsicacina.

En la realización en la cual el anestésico se administra como microesferas, las microesferas pueden ser inyectadas, implantadas o infiltradas a través de un trocar, o los granulados o placas pueden ser ubicados quirúrgicamente adyacentes a nervios, con anterioridad a la cirugía o a continuación de la reparación o el lavado de una herida. Las microesferas pueden ser administradas solas cuando las mismas incluyen tanto la capsicacina como el anestésico local o en combinación con una solución que incluye capsicacina en una cantidad efectiva para prolongar el bloqueo nervioso mediante el anestésico liberado desde las microesferas. Las suspensiones, pastas, granos, y micropartículas típicamente incluirán un transportador líquido farmacéuticamente aceptable para la administración a un paciente, por ejemplo, salino estéril, agua estéril, salino tamponado con fosfato, u otros transportadores comunes.

Los efectos laterales esperados de la dosis de capsicacina se cree que son de la intensa descarga nociceptor que se produce durante la fase de excitación antes de la desensibilización del nociceptor. Sin embargo, la administración previa de un anestésico, tal como un bloqueo nervioso, proximal o directamente en el lugar de administración, elimina o reduce sustancialmente dichos efectos laterales. Si alguna "brecha de dolor" se produce a pesar del anestésico, este dolor puede ser tratado mediante la administración de un analgésico tal como un agente anti-inflamatorio no esteroideo o un analgésico narcótico (es decir, los diversos alcaloides del opio, tal como morfina, sales de morfina, y análogos de morfina tal como normorfina). La administración de la capsicacina puede ser repetida si es necesario.

La administración del anestésico junto con la administración subsiguiente de la capsicacina alivia el dolor en el lugar durante un período prolongado de tiempo. Los pacientes pueden ser monitorizados para el alivio del dolor y el incremento del movimiento, en la situación donde el tratamiento es en una articulación. El tratamiento puede ser repetido según sea necesario para controlar los síntomas.

Las composiciones y los procedimientos de la presente invención pueden utilizarse para tratar diferentes condiciones asociadas con el dolor mediante la provisión de alivio del dolor en un lugar específico, un lugar quirúrgico o una herida abierta. Ejemplos de las condiciones a tratar incluyen, dolor nociceptivo (dolor transmitido a través de rutas neuronales intactas), dolor neuropático (dolor causado por un daño a estructuras neurales), dolor a partir de lesión nerviosa (neuromas y neuromas en continuidad), dolor a partir de neuralgia (dolor que se origina a partir de una enfermedad y/o inflamación de los nervios), dolor a partir de mialgias (dolor que se origina a partir de una enfermedad y/o inflamación del músculo), dolor asociado con puntos de accionamiento dolorosos, dolor a partir de tumores en tejidos blandos, dolor asociado con síndromes de desregulación neurotransmisora (desorganizaciones en cantidad/calidad de moléculas neurotransmisoras asociadas con la transmisión de señal en nervios normales) y dolor asociado con desórdenes ortopédicos tales como condiciones de los pies, rodillas, cadera, espina dorsal, hombros, codos, manos, cabeza y cuello que requieren cirugía.

Los receptores implicados en la detección del dolor son suficiente apto(s) referido(s) como nociceptor -receptores para estímulos nocivos. Estos nociceptores son terminaciones nerviosas libres que terminan justo por debajo de la piel como para detectar dolor cutáneo. Los nociceptores también se ubican en tendones y articulaciones, para la detección de dolor somático y en órganos del cuerpo para detectar dolor visceral. Los receptores de dolor son muy numerosos en la piel, por lo tanto la detección del dolor está aquí bien definida y la fuente de dolor puede ser fácilmente localizada. En tendones, articulaciones, y órganos del cuerpo los receptores del dolor son menos. La fuente del dolor por lo tanto no es fácilmente localizada. Aparentemente, el número de nociceptores también influencia la duración del dolor que se siente. El dolor cutáneo típicamente es de corta duración, pero puede ser reactivado por nuevos impactos, mientras que el dolor somático y visceral es de duración más prolongada.

Es importante notar que casi todo el tejido del cuerpo está equipado con nociceptores. Como se explicó con anterioridad, esto es un hecho importante, ya que el dolor tiene funciones primarias de advertencia. Si no sintiéramos dolor y si el dolor no afectara nuestro bienestar, no buscaríamos ayuda cuando nuestro cuerpo duele. El dolor nociceptivo preferentemente incluye, - dolor post-operatorio, dolores de cabeza en racimo, dolor dental, dolor quirúrgico, dolor

resultante a partir de quemaduras severas, dolor post-parto, angina, dolor del tracto genito-urinario, dolor asociado con lesiones deportivas (tendinitis, bursitis, etc.) y dolor asociado con degeneración de la articulación y cistitis.

El dolor neuropático generalmente implica anomalías en el nervio en sí, tal como degeneración del axón o la vaina. Por ejemplo, en algunas neuropatías las células de la vaina de mielina y/o las células Schwann pueden ser disfuncionales, degenerativas y pueden morir, mientras que el axón permanece no afectado. Alternativamente, en algunas neuropatías solo el axón es disturbado, y en algunas neuropatías están implicados los axones y células de la vaina de mielina y/o las células Schwann. Las neuropatías pueden también ser distinguidas mediante el proceso mediante el cual se producen y su ubicación (por ejemplo apareciendo en la médula espinal y extenderse hacia afuera o vice versa). La lesión directa de los nervios así como muchas enfermedades sistémicas pueden producir estas condiciones incluyendo AIDS/HIV, Herpes Zoster, sífilis, diabetes, y diferentes enfermedades autoinmunes. El dolor neuropático es con frecuencia descrito como quemazón, o dolor de tipo brote, u hormigueo o prurito y pueden ser implacables en su intensidad y aún más debilitantes que la lesión inicial o el proceso de enfermedad que lo indujo.

Las neuropatías tratables mediante los procedimientos de la presente invención incluyen: síndromes de parálisis motora aguda ascendente con perturbación variable de la función sensorial; síndromes de parálisis sensorimotoras subagudas; síndromes de formas adquiridas de polineuropatía crónica sensorimotora; síndromes de determinadas formas de polineuropatía genética crónica; síndromes de polineuropatía recurrente o recidivante; y síndromes de mononeuropatía o neuropatías múltiples (Adams y Victor, *Principles of Neurology*, 4th ed., McGraw-Hill Information Services Company, p. 1036, 1989). Los síndromes de parálisis motora aguda ascendente son seleccionados a partir del grupo consistente en polineuritis aguda idiopática, síndrome Landry-Guillain-Barre, polineuritis aguda inmune-mediada, polineuritis mononucleosis infecciosa, hepatitis polineuritis; polineuropatía diftérica; polineuropatía porfírica; polineuropatía tóxica (por ejemplo, talio); polineuropatía axonal aguda; neuropatía aguda panautonómica; polineuropatía vaccinogénica, serogénica, paraneoplástica, poliarterítica y lupus.

Los síndromes de parálisis sensorimotora subaguda son seleccionados a partir del grupo consistente en estados de deficiencia (por ejemplo, beriberi, pelagra, vitamina B12); envenenamientos de metales pesados/solventes industriales (por ejemplo, arsénico, plomo); sobredosis de droga (por ejemplo, isoniazida, disulfiram, vincristina, taxol, cloramfenicol); polineuropatía urémica; diabetes; sarcoidosis; neuropatía isquémica y enfermedad periférica vascular; AIDS; y radiación (radioterapia). Los síndromes sensorimotores crónicos son seleccionados a partir del grupo consistente en carcinoma, mieloma y otras malignidades; paraproteinemias; uremia; beriberi (usualmente subaguda), diabetes, hipo/hipertiroidismo; enfermedad del tejido conectivo; amiloidosis; lepra y sepsis. Las polineuropatías genéticas crónicas son seleccionados a partir del grupo consistente en neuropatía sensorial dominante mutilante (adulto); neuropatía recesiva mutilante sensorial (infancia); insensibilidad congénita al dolor; degeneraciones espinocerebelares, Síndrome Riley Day; Síndrome Universal de Anestesia; polineuropatías w/desórdenes metabólicos; y polineuropatías de tipo mixtas sensorimotoras-autonómicas. Las polineuropatías recurrentes/recidivantes son seleccionadas a partir del grupo consistente en polineuritis idiopáticas; porfiria; poliradiculoneuropatía crónica inflamatoria; mononeuritis múltiple; beriberi/sobredosis de droga; enfermedad de Refsum y enfermedad de Tangier. Las mono/múltiples neuropatías son seleccionadas a partir del grupo consistente en parálisis por presión; neuropatías traumáticas (por ejemplo, lesión eléctrica irradiación); suero, vaccinogénico (por ejemplo, rabia, viruela); herpes zoster; infiltración neoplástica; lepra; infecciones de heridas diftericas; neuropatía sensorial migrante; shingles y neuralgia post herpética.

Los síndromes de dolor de desregulación neurotransmisora, más que implicar nervios anormales o dañados, resultan de nervios normales que tienen interrupciones en la cantidad y/o calidad de las diferentes moléculas neurotransmisoras asociadas con la transmisión de señales desde una neurona a otra. Más específicamente, los transmisores sensoriales son liberados desde la terminación del nervio aferente de una célula nerviosa y son recibidos mediante receptores en el extremo aferente de otra célula nerviosa. Son mensajeros químicos que transmiten la señal. Existen numerosos transmisores, incluyendo glutamato, serotonina, dopamina, norepinefrina, somatostatina, substancia P, péptido calcitonina gen-relacionado, colecistoquinina, opiáceos y saponinas. Alteraciones en la cantidad de transmisores y liberación de neuropéptidos, cambios en el receptor aferente, cambios de re-captación del transmisor y/o de los neuropéptidos pueden todos producir un cambio cualitativo de la señalización del proceso neural. Como resultado, la transmisión de la señal aberrante se interpreta por parte del cuerpo como dolor. Un síndrome representativo de desregulación del neurotransmisor que puede ser tratado por la presente invención incluye fibromialgia, que es una condición común caracterizada por una historia de dolor crónico generalizado y una evidencia de examen físico de al menos 11 de 18 sitios "tender point" definidos en músculos y tejido conectivo (Wolfe *et al.*, *Arthritis Rheum* 33:160-72, 1990). Las condiciones comúnmente asociado incluyen síndrome de intestino irritable, dolor de cabeza, síndrome de vejiga irritable (cistitis intersticial), perturbaciones del sueño, y fatiga (Goldenberg, *Current Opinion in Rheumatology* 8:113-123, 1996; Moldofsky *et al.*, *Psychosom Med* 37:341-51, 1975; Wolfe *et al.*, 1990; Wolfe *et al.*, *J Rheum* 23:3, 1996; Yunus *et al.*, *Semin Arthritis Rheum* 11:151-71, 1981).

Una teoría predominante referente a la etiología de la fibromialgia sostiene que un desbalance y/o desregulación de la función neurotransmisora puede producirse dentro del sistema nervioso central (CNS), ya sea en el cerebro o en la médula espinal y en la relación del CNS al músculo y al tejido conectivo a través de rutas nerviosas regulatorias (Goldenberg, 1996; Russell, *Rheum Dis Clin NA* 15:149-167, 1989; Russell *et al.*, *J Rheumatol* 19:104-9, 1992; Vae-roy *et al.*, *Dolor* 32:21-6, 1988; Wolfe *et al.*, 1996). Los neurotransmisores son mensajeros químicos, aminoácidos, aminos biogénicos y neuropéptidos, emitidos a partir de células nerviosas que interactúan con los receptores sobre otras células nerviosas, así como otros tipos de células, incluyendo células del músculo e inmunes. El desequilibrio de neurotransmisores, que conduce a una experiencia incrementada del dolor, puede incluir una disminución cualitativa

y/o cuantitativa en la función de dichos neurotransmisores como glutamato, serotonina, dopamina, norepinefrina, somatostatina, sustancia P, péptido calcitonina gen-relacionado, colecistoquinina, opiáceos y saponinas. La fibromialgia está caracterizada por un déficit relativo del efecto de la serotonina y un efecto del exceso relativo de la sustancia P. Este desequilibrio resulta en una modulación amplificada de la señalización del dolor en el sistema nervioso central, resultando en un dolor neurogénico (Matucci-Cerinic, *Rheumatic Disease Clinics of North America* 19:975-991, 1993; Bonica, *The Management of dolor*, Lea y Febiger, 2d ed., Philadelphia, pp. 95-121, 1990). Mecanismos similares pueden trabajar para causar condiciones asociadas; por ejemplo, desregulación de señalización del neurotransmisor en la musculatura intestinal, conducir a síntomas del síndrome de intestino irritable tales como calambres, diarrea, y/o estreñimiento.

Los síndromes de dolor por desregulación del neurotransmisor incluyen, pero no están limitados a los siguientes: síndromes generalizados, síndromes localizados; dolor craneofascial; enfermedad vascular; dolor rectal, perineal y de genitales externos; y síndromes locales de la pierna/los pies.

Los síndromes generalizados son seleccionados a partir del grupo consistente en dolor de muñón, causalgia, distrofia refleja simpática, fibromialgia o dolor miofascial difuso y quemaduras. Los síndromes localizados son seleccionados a partir del grupo consistente en neuralgia trigeminal; herpes zoster agudo; neuralgia panautonómica; neuralgia geniculada (Romsay Hunt Síndrome); neuralgia glossofaríngea; neuralgia del nervio vago y neuralgia occipital. El dolor craneofacial incluye dolor temporomandibular. Los desórdenes suboccipital y cervical musculoesquelético son seleccionados a partir del grupo consistente en síndrome miofascial, el cual incluye hiperextensión cervical, esguince cervical (latigazo); músculo esternocleidomastoideo; músculo trapecio; y síndrome estilohioide de proceso (síndrome de Eagle). La enfermedad vascular se selecciona a partir del grupo consistente en enfermedad de Raynaud; fenómeno de Raynaud; defecto por congelación; eritema pernicio (sabañones); acrocianosis y livedo reticularis. El dolor rectal, perineal y de los genitales externos son seleccionados a partir del grupo consistente en neuralgia iliohipogástrica; nervio iliolinguinal; nervio genitofemoral y dolor testicular. Los síndromes locales de la pierna/los pies son seleccionados a partir del grupo consistente en neuropatía cutánea lateral (neuralgia parestética); neuralgia del obturador; neuralgia femoral; neuralgia ciática; neuralgia interdigital de los pies (metatarsalgia de Morton o neurma); neuropatía de inyección y piernas dolorosas y túnel carpiano.

Las escalas de evaluación de la Intensidad del Dolor son típicamente utilizadas por aquellos de habilidad ordinaria en la técnica para evaluar las elecciones analgésicas y los efectos terapéuticos.

Una Escala Visual Análoga (VAS) es un instrumento de medición que mide una característica que se cree que oscila en un continuum de valores y que no puede ser fácilmente medido de forma directa. Por ejemplo, la cantidad de dolor que un paciente siente oscila a través de un continuum desde nada hasta una cantidad extrema de dolor puede ser medida indirectamente a través del uso de una VAS. Operativamente una VAS es usualmente una línea horizontal, de 100 mm de longitud, definida por palabras descriptivas en cada extremo, por ejemplo "sin dolor" en un extremo y "dolor muy severo" en el otro extremo. El paciente, marca sobre la línea el punto que ellos sienten que representa su percepción de su estado presente. La escala VAS está determinada mediante la medición en milímetros desde el extremo de la mano izquierda de la línea hasta el punto que marca el paciente. La escala visual análoga de 100-mm (VAS), una escala unidimensional que es versátil y fácil de usar, ha sido adoptada en muchas configuraciones.

Las formulaciones de capsicainoide y los procedimientos aquí descritos pueden ser usadas para tratar muchas condiciones donde el capsicainoide puede ser administrado a través de inyección, implantación o infiltración dentro de un lugar específico, un lugar quirúrgico o herida abierta del paciente, incluyendo pero no limitado al tratamiento de dolor agudo o crónico, dolor nociceptivo y neuropático, dolor pre- y post-operatorio, dolor por cáncer, dolor asociado con síndromes de desregulación del neurotransmisor y desórdenes ortopédicos, lesiones relacionadas con los deportes, dolor traumático agudo, dolor nociceptivo, y síndromes de desregulación de neurotransmisor.

Tratamiento de Dolor Crónico Post-Herniorrafia

En una realización preferida, las formulaciones de capsicainoide y los procedimientos aquí descritos pueden utilizarse para el tratamiento/la atenuación de dolor crónico post-herniorrafia. El dolor crónico post-herniorrafia se produce en entre 5-30% de los pacientes, con consecuencias sociales que limitan algún tipo de actividad en aproximadamente 10% de los pacientes y 1-4% de los pacientes han referido clínicas de dolor crónico. El daño nervioso es probablemente el factor patogénico más pausable, pero los principios específicos para la terapia no se han basado en la evidencia y oscilan desde analgésicos usuales a re-operación con extracción de malla y diferentes tipos de secciones nerviosas sin ninguna eficacia demostrada en suficientes estudios realizados con o sin datos seleccionados al azar. En pacientes que sufren de dolor asociado con post-herniorrafia crónica, la dosis de capsicainoide puede ser administrada en el lugar donde se llevó a cabo la cirugía o en el área inmediata que rodea la incisión.

Tratamiento de Dolor Asociado con Neuroma de Morton

En otra realización preferida, las formulaciones de capsicainoide y los procedimientos aquí descritos pueden utilizarse para el tratamiento/la atenuación del dolor asociado con el Neuroma de Morton. El Neuroma de Morton se considera que muy probablemente es una neuropatía degenerativa mecánicamente inducida que tiene una fuerte predilección por el tercer nervio digital común en mujeres de mediana edad. Se considera un modelo bien definido de dolor neuropático. El tratamiento médico usual del neuroma de Morton incluye la inyección local de esteroides, con

frecuencia con lidocaína. Cuando los medios no quirúrgicos fallan para aliviar los síntomas del paciente, la extracción quirúrgica de este neuroma reincidente a través de una aproximación dorsal puede producir un alivio dramático de los síntomas en aproximadamente el 80% de los pacientes. Sin embargo, el 20% de los pacientes experimenta una recurrencia del neuroma (referida como neuroma de muñón o de amputación) que con frecuencia causa dolor más severo que el neuroma original y generalmente es resistente al tratamiento. La administración del capsicainoide de acuerdo con la invención es útil para el tratamiento del dolor neuropático asociado con el Neuroma de Morton y puede reducir la re-ocurrencia del dolor asociado con el neuroma de muñón o de amputación.

Tratamiento de Dolor Asociado con la Mastectomía

En una realización preferida, las formulaciones de capsicainoide y los procedimientos aquí descritos pueden utilizarse para el tratamiento/la atenuación del dolor asociado con la mastectomía. La mastectomía resulta en dolor significativo y requiere dosis substanciales de opiáceos en forma postoperatoria. Las técnicas analgésicas que proporcionan buen control del dolor a la vez que minimizan los efectos laterales de los opiáceos son por lo tanto altamente deseables. La administración del capsicainoide en una paciente que requiere una mastectomía puede reducir la cantidad de consumo de opiáceos y los índices de dolor postoperatorios asociados con el procedimiento. En pacientes que requieren una mastectomía, la dosis de capsicainoide puede ser administrada en el lugar donde se ha llevado a cabo la cirugía o en el músculo, tejido y huesos que rodean el lugar quirúrgico.

Tratamiento del Dolor Asociado Con Esternotomía Media

En otra realización preferida, las formulaciones de capsicainoide y los procedimientos aquí descritos pueden utilizarse para el tratamiento/la atenuación del dolor asociado con la esternotomía media. La esternotomía media se lleva a cabo en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, pulmonar, o mediastínica para varias indicaciones. El procedimiento se lleva a cabo a través de una incisión vertical media sobre el esternón. Después de dividir la línea media fascia superpuesta y el músculo, el esternón se divide en su línea media, desde la muesca esternal al proceso xifoide, usando tanto una sierra esternal o un cuchillo Lebsche. Los bordes sangrantes en el periosteo son controlados con electrocauterización de puntos. La hemostasis de la médula puede lograrse utilizando cera de hueso o una mezcla Gel-espuma/Trombina mezcla presionada dentro de la médula. Se coloca entonces un retractor esternal para separar los bordes del esternón y para mantener la exposición quirúrgica. La dosis de capsicainoide puede ser administrada directamente a los bordes esternal, al músculo y/o al tejido que rodea el lugar quirúrgico o directamente al hueso (por ejemplo, esternón). Al término del procedimiento los bordes del esternón son reaproximados con cable de acero inoxidable. La herida remanente se cierra en capas fascial. La esternotomía media resulta en inestabilidad del esternón y dolor que requiere no sólo dosis substanciales de opiáceos en el postoperatorio, sino también cantidades substanciales de atención y tiempo de terapia física para atender a los pacientes. Las técnicas analgésicas que proporcionan buen control del dolor a la vez que minimizan los efectos laterales del opiáceo son por lo tanto altamente deseables. La administración de un capsicainoide en un paciente que requiere una esternotomía media puede reducir la cantidad de consumo de opiáceo y los índices de dolor postoperatorio asociados con el procedimiento.

Desórdenes Ortopédicos

Las formulaciones de capsicainoide y los procedimientos aquí descritos pueden ser utilizados para tratar/atenuar el dolor asociado con ortopédicos desórdenes. Los desórdenes ortopédicos tratables a través del uso de las formulaciones y los procedimientos de la invención incluyen pero no están limitados a desórdenes de la rodilla, hombros, espalda, cadera, espina dorsal, codos, pies, mano y otros desórdenes, que implican dolor en un lugar específico o espacio del cuerpo. Los desórdenes ortopédicos que afectan estas ubicaciones incluyen, pero no están limitados a bursitis, tendinitis, osteoartritis, y artritis reumatoide.

A. Bursitis

La bursitis es la inflamación de una bolsa. Las bolsas son cavidades a modo de saco o cavidades potenciales que contienen fluido sinovial ubicado en lugares del tejido donde se produce fricción (por ejemplo, donde los tendones o músculos pasan por encima de prominencias óseas). Las bolsas facilitan el movimiento normal, minimizan la fricción entre partes móviles, y pueden comunicarse con las articulaciones. En el estado normal, la bolsa proporciona una superficie resbaladiza que prácticamente no tiene fricción. Surge un problema cuando una bolsa se inflama. La bolsa pierde sus capacidades de deslizamiento, y se vuelve más y más irritada cuando se mueve. Cuando se produce la condición llamada bursitis, el saco resbaladizo de la bolsa se vuelve hinchado e inflamado. La carga añadida de la bolsa inflamada causa más fricción dentro de espacios ya confinados. También, la bolsa suave y resbaladiza se vuelve áspera y rugosa. Los movimientos de una bolsa inflamada son dolorosos e irritantes. La bursitis usualmente se produce en el hombro (bursitis subacromial o subdeltoide). Otros lugares incluyen el olécrano (codo de minero), prepatelar (rodilla de criada) o suprapatellar, retrocalcaneal (Aquiles), iliopectineal (iliopsoas) de la cadera, isquial (fondo de sastre o de tejedor) de la pelvis, trocantérico mayor del fémur, y primera cabeza metatarsal (bunion). La bursitis puede ser causada por trauma, crónico por uso excesivo, artritis inflamatoria (por ejemplo, gota, artritis reumatoide), o infección aguda o crónica (por ejemplo, organismos piógenos, particularmente *Staphylococcus aureus*; organismos tuberculosos, los cuales ahora raramente producen bursitis). Los desórdenes ortopédicos de los pies incluyen, pero no están limitados a, espuelas de talón, callos, juanetas, neuroma de Morton, dedos de martillo, esguince de tobillo, fracturas del tobillo o metatarsos o hueso sesamoide o dedos, fascitis plantar y lesiones en el tendón de Aquiles. Los desórdenes ortopédicos de la mano incluye, pero no están limitados a, artritis, síndrome de túnel carpiano, quistes de

ganglios, problemas del tendón tales como lateral epicondilitis, epicondilitis media, tendinitis de rotación de puño, tenosinovitis de DeQuervian, y dedo de disparo/pulgar de disparo. Otros desórdenes ortopédicos incluyen, pero no están limitados a, enfermedad de Paget, escoliosis, lesiones del tejido blando tales como contusiones, torceduras y esguinces, fracturas de huesos largos y otras diferentes lesiones deportivas algunas de las cuales incluyen tendinitis patelar y esguince lumbar.

El tratamiento de bursitis aguda no infectada ha consistido principalmente en reposo temporal o inmovilización y altas dosis de NSAIDs, algunas veces pueden ser de ayuda analgésicos narcóticos. El movimiento voluntario debe ser incrementado la remitir el dolor. Los ejercicios de péndulo son de particular ayuda para la articulación del hombro. La aspiración y la inyección de depósito intrabursal de corticosteroides 0,5 a 1 ml (triamcinolona diacetato 25 o 40 mg/ml) mezclados con al menos 3 a 5 ml de anestésico local después de la infiltración con 1% anestésico local (por ejemplo, lidocaina) es el tratamiento de elección cuando el reposo sólo es inadecuado. La dosis de depósito de corticosteroide y el volumen de la mezcla son calibrados al tamaño de la bolsa. Puede requerirse reaspiración e inyección con inflamación resistente. Los corticosteroides sistémicos (prednisona 15 a 30 mg/día o equivalente durante 3 días) son ocasionalmente indicados en casos agudos resistentes después de infección y la gota se ha excluido. La bursitis crónica se trata como bursitis aguda, excepto cuando la osteogénesis y el reposo son menos probables de ser de utilidad. La cirugía se necesita raramente para tratar la bursitis y usualmente se realiza sólo en los casos crónicos que no han mejorado con la terapia tradicional. El tratamiento quirúrgico más común, si fuera necesario, es una Incisión y Drenaje (llamada una I y D) y se emplea sólo en casos de bolsa infectada. El cirujano primero entumece la piel con un anestésico y luego abre la bolsa con un escalpelo. Finalmente, el cirujano drena el fluido presente en la bolsa inflamada. Algunas veces es necesario extraer quirúrgicamente la bolsa completa. Esto se indica sólo si la inflamación de la bolsa causa problemas.

El capsicianoide puede ser administrado a través de inyección en una ubicación y forma similar a aquella corrientemente empleado respecto a inyecciones localizadas de corticosteroides. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la dosis de capsicina es administrada mediante inyección intra-articular dentro de la bolsa.

En otras realizaciones, el capsicianoide puede ser administrado a través de infiltración dentro de la bolsa y/o en el tejido y músculo que rodean la bolsa.

30 B. Tendinitis

Las formulaciones de capsicianoide y los procedimientos aquí descritos pueden ser utilizados para tratar/atenuar el dolor asociado con tendinitis (inflamación de los tendones) y cirugía de tendinitis. Cuando los tendones se tornan inflamados, la acción de tirar del músculo se torna irritante y dolorosa. La causa es con frecuencia desconocida. Muchos ejemplos de tendinitis se producen en personas de mediana edad o mayores al atenuarse la vascularidad de los tendones; un microtrauma repetitivo puede incrementar la lesión. El trauma repetido o extremo (cortocircuito de ruptura), tensión, o ejercicio excesivo (desacostumbrado) están más frecuentemente implicado. La causa más común de la tendinitis es el abuso. Comúnmente, los individuos inician un programa de ejercicio, o incrementan su nivel de ejercicio, y comienzan a experimentar síntomas de tendinitis. El tendón está desacostumbrado al nuevo nivel de demanda, y este abuso causará una inflamación y tendinitis. La tendinitis produce dolor, flacidez y rigidez cerca de la articulación que se agrava con el movimiento.

Los médicos generalistas comúnmente usan drogas no esteroideas anti-inflamatorias (NSAIDs) para tratar el codo de tenista, pero no ha ensayos hasta ahora que los hayan comparado con otros calmantes y un estudio encontró beneficios clínicamente no importantes sobre el placebo. El alivio sintomático se proporcionar mediante reposo o inmovilización (férula o molde) del tendón, aplicación de calor para la inflamación crónica o de frío para la inflamación aguda (debe emplearse lo que beneficie al paciente), drogas locales analgésicas, y NSAIDs durante 7 a 10 días. Una revisión crítica del rol de diferentes medicaciones anti-inflamatorias en desórdenes del tendón halló evidencia limitada de alivio del dolor en el corto plazo y ninguna evidencia de su efectividad en proporcionar aún resolución clínica de medio plazo. El uso de inyecciones de corticosteroides proporciona resultados mezclados en el alivio del dolor y algunas veces evidencia insuficiente para sostener su uso. La inyección de la vaina del tendón con un depósito de corticosteroide (por ejemplo, dexametasona acetato, metilprednisolona acetato, hidrocortisona acetato) 0,5 a 1 mL mezclado con un volumen igual o doble de 1% de anestésico local (por ejemplo, lidocaína) se ha utilizado como un tratamiento, dependiendo de la severidad y el lugar. La inyección se realiza ciegamente o próxima al lugar de máxima flacidez si el lugar específico de la inflamación no puede ser identificado. Debe tenerse particular cuidado de no inyectar el tendón per se (el cual ofrece mayor resistencia) porque el mismo puede ser debilitado y romperse en personas activas. El reexamen de un lugar menos inflamado 3 o 4 días más tarde con frecuencia descubre el lugar específico de la lesión, y una segunda inyección puede ser realizada con mayor precisión. El reposo de la parte inyectada es recomendable para disminuir el riesgo de ruptura del tendón. A pesar de las complicaciones asociadas con la inyección intra-articular y de tejido blando con esteroide son relativamente no comunes, cuando se produce una complicación, ésta puede resultar en consecuencias severas e inhabilitantes para el sujeto. Una pequeña proporción de sujetos falla para responder a sólo una inyección de corticosteroides y algunos sujetos que inicialmente mejoran a las cuatro semanas tuvieron peores síntomas a los seis meses. Por lo tanto con esta falta de consenso, con no buena evidencia para soportar el uso de inyecciones locales de corticosteroides y los efectos laterales desconocidos a largo plazo del uso de esteroideos, debe buscarse un tratamiento alternativo. La cirugía es raramente necesaria, excepto para la liberación de túneles fibro-óseos (como en la enfermedad de Quervain) o para tenosinovectomía de inflamación crónica (como en la artritis reumatoide).

En una realización de la presente invención, el dolor asociado con la tendinitis de la rodilla, hombros, cadera, pelvis, espina dorsal, codos, pierna y pies se trata con una inyección de capsicacianoide realizada en forma similar como en la inyección localizada de corticosteroides. Por ejemplo, en realizaciones donde la formulación de capsicacianoide se emplea para el tratamiento/la atenuación del dolor asociado con tendinitis o bursitis del hombro, la dosis de capsicacianoide puede ser administrada mediante inyección dentro de la bolsa subacromial con la aguja insertada dentro del espacio entre el acromium y el húmero sobre el aspecto lateral del hombro.

En otra realización de la presente invención, cuando se requiere cirugía para el tratamiento de la tendinitis, el dolor asociado con la tendinitis y cirugía de la tendinitis de la rodilla, hombros, cadera, pelvis, espina dorsal, codos, pierna y pies se trata con la administración a través de infiltración de un capsicacianoide directamente dentro del tendón afectado. En otras realizaciones, y además de la administración al tendón afectado, la capsicacina puede ser administrada mediante infiltración al músculo y tejido que rodean al tendón afectado.

C. Osteoarthritis

Las formulaciones de capsicacianoide y los procedimientos aquí descritos puede ser usados para tratar/atenuar dolor asociado con osteoarthritis (enfermedad degenerativa de la articulación) y la cirugía de la osteoarthritis. La osteoarthritis está caracterizada por la ruptura del cartílago de la articulación. El cartílago es la parte de la articulación que amortigua el extremo de los huesos. La ruptura del cartílago causa que los huesos se frotan uno contra otro, causando dolor y pérdida de movimiento. Más comúnmente afectando a personas de mediana edad y mayores, la osteoarthritis puede oscilar desde muy suave a muy severa. Afecta a las manos y a articulaciones que soportan peso tales como rodillas, caderas, pie y la espalda. Existen muchos factores que pueden causar osteoarthritis, incluyendo pero no limitándose a edad, genética, obesidad, actividades relacionadas con los deportes, actividades relacionadas con el trabajo, o accidentes. El tratamiento de la osteoarthritis se enfoca en disminuir el dolor y mejorar el movimiento de la articulación, y puede incluir: ejercicios para mantener las articulaciones flexibles y mejorar la fuerza del músculo. Muchas medicaciones diferentes se utilizan para control del dolor, incluyendo corticosteroides y NSAIDs, glucocorticoides inyectados dentro de las articulaciones que están inflamadas y no responden a NSAIDs. Para el dolor suave sin inflamación, puede ser usado acetaminofen; terapia de calor/frío para el alivio temporal del dolor; protección de la articulación para evitar tensión sobre articulaciones dolorosas; cirugía (algunas veces) para aliviar el dolor crónico en articulaciones dañadas; y control de peso para evitar tensión extra sobre las articulaciones que soportan peso.

El tratamiento quirúrgico para reemplazar o reparar articulaciones dañadas se indica en la enfermedad severa, debilitante. Las opciones quirúrgicas incluyen: artroplastia (reemplazo total o parcial de la articulación deteriorada con una articulación artificial; cirugía artroscópica para cortar el cartílago rasgado y dañado y lavar la articulación; osteotomía (cambio en la alineación de un hueso para aliviar la tensión sobre el hueso o articulación); y artrodesis (fusión quirúrgica de huesos, usualmente en la espina dorsal).

El dolor asociado con osteoarthritis y cirugía para osteoarthritis puede ser tratado/atenuado con las formulaciones de capsicacianoide administradas a través de infiltración dentro de la articulación afectada, por ejemplo, mediante inyección intra-articular en el lugar afectado o mediante infiltración intra-articular y/o al tejido y músculo que rodean la articulación afectada, incluyendo pero no limitándose a desórdenes de osteoarthritis de la rodilla.

D. Arthritis Reumatoide

Las formulaciones de capsicacianoide y los procedimientos aquí descritos puede ser usados para tratar/atenuar dolor asociado con artritis reumatoide y cirugía para tratar o atenuar la artritis reumatoide. La artritis reumatoide es una enfermedad crónica, sistémica, inflamatoria que principalmente afecta las membranas sinoviales de múltiples articulaciones en el cuerpo. Dado que la enfermedad es sistémica, también existen muchas características extra-articulares de la enfermedad. La artritis reumatoide puede afectar muchas articulaciones en el cuerpo, incluyendo la rodilla, tobillo, codo, y muñeca. Las articulaciones que están activamente implicadas con la enfermedad usualmente están flojas, hinchadas, y probablemente demuestran un movimiento reducido. La enfermedad es considerada como una enfermedad autoinmune que se adquiere y en la cual los factores genéticos parecen jugar un papel.

En pacientes con artritis reumatoide progresiva, la patología de la articulación puede producirse a pesar de medidas conservativas apropiadas. En tales pacientes, la pérdida de la función de la articulación usualmente causa una pérdida de habilidad funcional. Por lo tanto, la cirugía es usualmente realizada en articulaciones que hayan causado al paciente una significativa pérdida de función. La cirugía sin embargo tiene riesgos, y por lo tanto la decisión de operar debe ser cuidadosamente realizada. La sinovectomía se realiza para extraer porciones enfermas del sinovio de la articulación. Idealmente, este tipo de cirugía se lleva a cabo antes de que exista destrucción del cartílago. La artroplastia total de la articulación se lleva a cabo cuando hay destrucción significativa de los huesos que forman la articulación resultando en pérdida de función, o si existe dolor significativo en la limitación de función de la articulación. "Total" significa que los extremos de ambos huesos que comprenden la articulación tienen porciones enfermas que son quirúrgicamente extraídas y reemplazadas con componentes hechos por el hombre (es decir, una prótesis). La cadera y la rodilla son lugares comunes para la artroplastia total de la articulación en el paciente con artritis reumatoide y por lo tanto son los lugares de muchas complicaciones de la cirugía. Las complicaciones incluyen: infecciones, dislocación, pérdida de los componentes prostéticos del hueso, rotura de los componentes prostéticos, y fracturas de los huesos causadas por los dispositivos prostéticos, usualmente el resultado de una pérdida de la densidad del hueso. En algunos casos donde el reemplazo total de la articulación falla, los componentes prostéticos son retirados del hueso. En el caso de

la articulación de la cadera, este procedimiento (Escisión Girdlestone) deja el fémur sin el cuello anatómico o cabeza resultando en una "articulación" de tejido blando entre el fémur y la pelvis. En algunos pacientes, el hombro se torna muy doloroso y/o mecánicamente no funcional. La artroplastia total del hombro puede ser indicada en estos pacientes. Existe evidencia de que una mayoría de pacientes que han tenido una artroplastia total del hombro secundaria al dolor significativo han obtenido un alivio substancial del dolor.

Existen varias diferentes clases de drogas utilizadas para tratar a pacientes con los diferentes tipos de enfermedad reumática. Estas clases incluyen analgésicos para control del dolor, corticosteroides, drogas reductoras del ácido úrico, drogas inmunosupresoras, drogas anti-inflamatorias no esteroideas, y drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad.

El dolor asociado con la artritis reumatoide y la cirugía para artritis reumatoide pueden ser tratado/atenuado con las formulaciones de capsianoide administradas a través de infiltración dentro de la articulación afectada. En otras realizaciones, y además de la administración a la articulación afectada, el capsianoide puede ser administrado mediante infiltración al músculo y tejido que rodean la articulación afectada.

E. Dolor de Espalda

Las formulaciones de capsianoide y los procedimientos aquí descritos puede ser usados para tratar/atenuar el dolor asociado con el dolor de espalda. El dolor de espalda es la segunda razón más común para visitas médicas en los U.S. Las causas de dolor inferior de espalda son numerosos. Algunas de las causas más comunes de dolor inferior de espalda son: lesión repentina de la espalda tal como puede ocurrir en un accidente de auto, caídas, deportes, o de otra manera; condiciones ginecológicas tales como endometriosis, calambres menstruales, tumores fibroides, y el embarazo son algunas veces la causa de dolor inferior de espalda en mujeres; y tensión de los músculos, nervios, o ligamentos en la espalda inferior. Discos deslizados, nervios pellizcados, ciática, vejez, e infecciones son otra causa común de dolor inferior de espalda. El tratamiento de la tensión lumbar consiste en descansar la espalda (para evitar la re-lesión), medicaciones para aliviar el dolor y el espasmo muscular, aplicaciones locales de calor, masaje, y ejercicios eventuales (después que el episodio agudo se resuelve) reacondicionando para fortalecer los músculos de la espalda inferior y abdominales. Las articulaciones cigoapofisiarias, más conocidas como facetas o articulaciones "Z", se ubican sobre la espalda (posterior) de la espina dorsal a cada lado de las vertebrae donde esta se superpone a las vertebrae vecinas. Las articulaciones faceta proporcionan estabilidad y dan a la espina dorsal la habilidad de inclinarse y torcerse. Están hechas de dos superficies de las vertebrae adyacentes, que están separadas por una fina capa de cartílago. La articulación está rodeada por una cápsula a modo de saco y está rellena de fluido sinovial (un líquido lubricante que reduce la fricción entre las dos superficies de los huesos cuando la espina dorsal se mueve y también nutre al cartílago.) Un problema (tal como inflamación, irritación, hinchazón o artritis) en la articulación faceta puede causar dolor inferior de espalda. Las pruebas diagnosticas pueden mostrar una anomalía en una articulación faceta, que pueden sugerir que la articulación faceta es la fuente del dolor. Sin embargo, algunas veces puede resultar un estudio normal puede ser presente mientras que la articulación faceta sigue siendo la fuente de dolor, y resultados anormales no siempre implican a la articulación faceta.

Para determinar si una articulación faceta es verdaderamente la fuente del dolor de espalda, puede ser utilizada una inyección de anestésico local (por ejemplo, como un bloqueo). Si una inyección de una pequeña cantidad de anestésico o medicación de entumecimiento dentro de la articulación faceta reduce o quita el dolor, esto indica que la articulación faceta puede ser la fuente del dolor. Este es el uso diagnóstico de la inyección de la articulación faceta. Una vez que la articulación faceta se establece claramente como una fuente de dolor, las inyecciones terapéuticas de agentes anestésicos y anti- medicaciones inflamatorias pueden dar alivio del dolor por mayores periodos de tiempo. Las formulaciones de capsianoide pueden ser administradas en tales situaciones para atenuar dicho dolor.

Las inyecciones en la articulación faceta son realizadas mientras el paciente está despierto, bajo un anestésico local, y capaz de comunicarse. Algunas veces, el proveedor del cuidado médico puede también administrar drogas para que el paciente esté más confortable durante el procedimiento. La inyección es usualmente realizada mientras el paciente yace sobre su estómago sobre una mesa de rayos X. Pueden engancharse dispositivos EKG, tensiones de presión sanguínea y monitorización de oxígeno en sangre previo al proceso de la inyección. Una vez que el lugar adecuado ha sido determinado, el médico inyectará el anestésico (con frecuencia lidocaína o bupivacaína) y el anti-inflamatorio (usualmente un corticosteroide). Este proceso puede ser entonces repetido dependiendo del número de articulaciones de faceta afectadas.

F. Espolón del Talón

Las formulaciones de capsianoide y los procedimientos aquí descritos puede ser utilizados para tratar/atenuar el dolor asociado con un espolón del talón, que es una proyección o crecimiento del hueso donde algunos músculos y estructuras de blando tejido de los pies unidos a la parte inferior del talón, o a cirugía del espolón del talón. Más comúnmente, la fascia plantar, una estructura amplia, a modo de ligamento que se extiende desde el hueso del talón a la base de los dedos se torna inflamada, y comienzan los síntomas de dolor de talón. Como esta inflamación continua durante un período de tiempo, con o sin tratamiento, se formará probablemente espolón del talón. Si el dolor del talón se trata tempranamente, la terapia conservadora es con frecuencia exitosa y la cirugía usualmente se evita. Los signos tempranos de dolor del talón usualmente se deben a fascitis plantar, la inflamación de la fascia plantar. Es probablemente la causa más común de dolor del talón vista por el podólogo. Se observa en todos los grupos de

personas; corredores, atletas, deportistas de fin de semana, personas que tienen trabajos que requieren estar de pie mucho rato, caminar o levantar, y aquellos que recientemente han ganado peso. Inicialmente, los pacientes reciben un vendado de los pies y cuando se indica, inyecciones de cortisona o una medicación anti-inflamatoria breve, tomada por vía oral. Los ejercicios, férulas nocturnas, y terapias físicas son utilizados como procedimientos adjuntos para intentar reducir la inflamación. Si se tiene éxito, se realiza un ortótico en el zapato hecho a medida para controlar el esfuerzo y la tensión anormales sobre la fascia plantar resultando en una remisión de la mayoría de los síntomas. En algunas instancias, la terapia conservativa falla, y se indica cirugía. Muchas veces se realiza un procedimiento endoscópico, llamado una fasciotomía plantar, en el cual la liberación de algunas de las fibras de la fascia plantar se lleva a cabo a través de dos, pequeñas incisiones a cada lado del talón. La recuperación es con frecuencia de 2 semanas o menos, con el paciente caminando con sólo un zapato quirúrgico 24 horas después de la cirugía. Cuando la fascia plantar se somete a micro-herniaciones (rasgados), puede desarrollarse un espolón del talón. De nuevo, si es tratado tempranamente, aún pacientes con espolones logran una remisión satisfactoria de los síntomas con terapia conservativa tal como almohadillado, vendaje, inyecciones y ortóticos en el zapato. Desafortunadamente están aquellos cuyos síntomas son suficientemente severos como para prevenirlos de realizar su trabajo o actividades recreativas, y se indica entonces la cirugía. La cirugía implica liberar una parte de la fascia plantar de su inserción en el hueso del talón, así como extraer el espolón. Muchas veces durante el procedimiento, nervios pinchados (neuromas), que añaden dolor, se encuentran y se extraen. Con frecuencia, un saco inflamado de fluido llamado bolsa accesoria o adventicia se encuentra bajo el espolón del talón, y también se extrae. La recuperación post operatoria es usualmente una pantufla de moldeado y soportar peso mínimo durante un período de 2-3 semanas. En algunas ocasiones, se emplea una bota para caminar extraíble de pierna corta o se aplica un moldeado por debajo de la rodilla. Después de que son retirados se permite soportar el peso normal y el paciente es tratado con terapia física en la consulta.

Cuando un capsicacianoide se emplea para la fascia plantar, la dosis de capsicacianoide es preferentemente administrada mediante inyección dentro del área afectada. Cuando se requiere cirugía, la dosis de capsicacianoide es preferentemente administrada mediante infiltración dentro del hueso del talón después de que se realiza la incisión quirúrgica y/o al tejido y músculo que rodean el hueso del talón.

Tratamiento del Dolor Asociado Con Colectectomía Laparoscópica

En otra realización preferida, las formulaciones de capsicacianoide y los procedimientos aquí descritos pueden utilizarse para el tratamiento/la atenuación del dolor asociado con colectectomía laparoscópica. Las colectectomías laparoscópicas han virtualmente reemplazado a la colectectomía quirúrgica abierta. Sin embargo, pacientes que se someten a colectectomías laparoscópicas aún tienen dolor. El control del dolor a continuación de la cirugía típicamente incluye el uso de opiáceos, especialmente dentro de los primeros varios días después de la cirugía. La administración de un capsicacianoide a un paciente que se ha sometido a una colectectomía laparoscópica puede reducir la cantidad de consumo de opiáceo y los índices de dolor postoperatorio asociados con el procedimiento. En pacientes que requieren una colectectomía laparoscópica, la dosis de capsicacianoide puede ser administrada ya sea mediante inyección, infiltración o ambas inyección y infiltración. Cuando la dosis de capsicacianoide es administrada mediante inyección, el capsicacianoide puede ser inyectado directamente en el lugar de la incisión o en el área inmediata que rodea el lugar quirúrgico. En otras realizaciones, la dosis de capsicacianoide puede ser administrada en el lugar donde la cirugía se realiza o al músculo, tejido y huesos que rodean el lugar quirúrgico previo al cierre de la herida. En algunas otras realizaciones, las formulaciones de capsicacianoide y los procedimientos aquí descritos pueden utilizarse para el tratamiento/la atenuación del dolor asociado con colectectomía que requiera una cirugía más invasiva que una laparoscopia.

Dosis de Infiltración

En realizaciones preferidas de la presente invención, la dosis de capsicacianoide contenida en una unidad de dosis para infiltración es desde aproximadamente 1 μg hasta aproximadamente 15.000 μg de capsicacina, preferentemente desde aproximadamente 600 μg hasta aproximadamente 15.000 μg de capsicacina, más preferentemente desde aproximadamente 600 μg hasta aproximadamente 10.000 μg de capsicacina, o una cantidad terapéuticamente equivalente de uno o más capsicacinoídes. En algunas realizaciones preferidas, la dosis de capsicacina es desde aproximadamente 1000 μg hasta aproximadamente 10.000 μg , o una cantidad terapéuticamente equivalente de uno o más capsicacinoídes. Preferentemente, el capsicacianoide se administra en un vehículo farmacéuticamente y fisiológicamente aceptable para inyección o implantación.

En alguna otra realizaciones, la dosis adecuada de capsicacina/capsicacianoide para infiltración para el tratamiento de dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor por una lesión nerviosa, dolor por mialgias, dolor asociado con puntos de activación de dolor, dolor de tumores en tejidos blandos, dolor asociado con síndromes de disregulación de neurotransmisores y dolor asociado con desórdenes ortopédicos oscila desde aproximadamente 600 μg hasta aproximadamente 15.000 μg de capsicacina (trans 8-metil-N-vanilil-6-noneamida), preferentemente desde aproximadamente 600 hasta aproximadamente 10.000 microgramos, más preferentemente desde aproximadamente 1000 a 10.000 microgramos, con 5.000 μg como la más preferida.

En algunas realizaciones preferidas, una inyección de anestésico local puede ser administrada en proximidad al lugar previo a la administración del capsicacianoide, por ejemplo, como se ha descrito con anterioridad y en los ejemplos adjuntos. En otras realizaciones, el fenol puede utilizarse en lugar de o en adición al anestésico local.

Dosis Inyectable

En realizaciones preferidas de la presente invención, la dosis de capsianoide contenida en una unidad de dosis para inyección/implantación es desde aproximadamente 1 μg hasta aproximadamente 5000 μg de capsicina, preferentemente desde aproximadamente 10 μg hasta aproximadamente 3000 μg de capsicina, más preferentemente desde aproximadamente 300 μg hasta aproximadamente 1500 μg de capsicina, o una cantidad terapéuticamente equivalente de uno o más capsianoides. En algunas realizaciones preferidas, la dosis de capsicina es desde aproximadamente 400 μg hasta aproximadamente 1200 μg .

Preferentemente, el capsianoide se administra en un vehículo farmacéuticamente y fisiológicamente aceptable para la inyección o implantación.

En algunas otras realizaciones, las dosis adecuadas de capsicina/capsianoide para inyección o implantación para el tratamiento de dolor nociceptivo, neuropático dolor, dolor de lesiones nerviosas, dolor de mialgias, dolor asociado con puntos de activación dolorosos, dolor de tumores en tejidos blandos, dolor asociado con síndromes de desregulación de neurotransmisores y dolor asociado con desórdenes ortopédicos oscila desde aproximadamente 1 μg hasta aproximadamente 3000 μg de capsicina (trans 8-metil-N-vanilil-6-oneamida), preferentemente desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 300 microgramos, más preferentemente desde aproximadamente 35 a 200 microgramos, con 100 μg como la más preferida.

La administración del anestésico junto con la subsecuente administración de las formulaciones de capsianoide y los procedimientos de la invención alivian o atenúan el dolor en el lugar durante un prolongado período de tiempo. Con respecto al dolor de la articulación, en algunas realizaciones preferidas una única unidad de dosis de inyección o implantación de capsianoide atenúa el dolor en el lugar durante al menos aproximadamente un mes, más preferentemente al menos aproximadamente 3 meses, y típicamente en algunas realizaciones desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 6 meses. Con respecto al dolor asociado con condiciones artríticas tal como osteoartritis, en algunas realizaciones preferida una única unidad de dosis de inyección o implantación de capsianoide atenúa el dolor en el lugar durante al menos aproximadamente 3 meses hasta al menos aproximadamente 4 meses. Con respecto al dolor post-quirúrgico, en algunas realizaciones preferidas a única unidad de dosis de inyección o implantación de capsianoide atenúa el dolor en el lugar durante al menos aproximadamente una semana, y en algunas realizaciones durante al menos aproximadamente 1 mes. Los pacientes pueden ser monitorizados para el alivio del dolor y el incremento de movimiento, en la situación en que el tratamiento es en una articulación. El tratamiento puede ser repetido según sea necesario para el control de los síntomas.

En algunas realizaciones preferidas, una inyección de anestésico local puede ser administrada en proximidad al lugar previa a la administración del capsianoide, por ejemplo, como se ha descrito con anterioridad y en los ejemplos adjuntos. En otras realizaciones, el fenol puede utilizarse en lugar de o además del anestésico local.

Formulaciones Inyectables/Implantables e Infiltrables

En realizaciones en las que el capsianoide se administra mediante inyección, implantación o infiltración, el capsianoide se administra en un lugar discreto penetrando la capa exterior de la o un lugar quirúrgico o herida abierta mediante instilación o inyección en el lugar o herida abierta (por ejemplo, tejido, músculo, y hueso) con un instrumento conocido para aquellos entendidos en la técnica para administrar agentes a través de infiltración, por ejemplo, una aguja y jeringa.

La dosis de capsianoide es preferentemente preparada para inyección, implantación o infiltración mediante su incorporación a un vehículo farmacéuticamente y fisiológicamente aceptable para la administración dentro de un lugar quirúrgico o abertura de una herida del paciente (por ejemplo, humano o animal). Por ejemplo, el capsianoide puede ser disuelto en aceites, propilenglicol u otro solventes comúnmente utilizados para preparar soluciones inyectables, implantables o infiltrables. Los vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables preferentemente incluyen vehículos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, tampones, antioxidantes, agentes de suspensión y dispersantes, agentes emulsificantes, secuestrantes o quelantes agentes y cualquier combinación o mezclas de los mismos. Ejemplos de vehículos acuosos preferentemente incluyen Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección Bacteriostática de Cloruro de Sodio, Inyección Ringers, Inyección de Dextrosa Isotónica, Inyección de Agua Estéril, Inyección de Agua Estéril Bacteriostática, Inyección de Ringers Dextrosa Lactato y cualquier combinación o de las mismas. Los vehículos No acuosos parenterales preferentemente incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de cacahuete y cualquier combinación de las mismas. Los agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas preferentemente incluyen fenoles, cresoles, mercuriales, benzil alcohol, clorobutanol, etil y ésteres ácido propil p-hidroxibenzoico, timerosal, cloruro benzalconio benzetonio cloruro y combinaciones de los mismos. Los agentes isotónicos preferentemente incluyen cloruro de sodio, dextrosa y cualquier combinación de las mismas. Los tampones preferentemente incluyen acetato, fosfato, citrato y cualquier combinación de las mismas. Los antioxidantes preferentemente incluyen ácido ascórbico, bisulfato de sodio y cualquier combinación de las mismas. Los agentes de suspensión y dispersantes preferentemente incluyen sodio carboximetilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, polivinilpirrolidona y cualquier combinación de los mismos. Los agentes emulsificantes preferentemente incluyen Polysorbate 80 (Tween 80). Los agentes secuestrantes o quelantes de iones metal preferentemente incluye ácido etilenediaminetetraacético. Los vehículos adicionales farmacéuticamente también aceptables preferentemente incluyen etil alcohol, polietilen glicol, glicerina y propilen glicol

ES 2 311 756 T3

para vehículos miscibles con agua e hidróxido de sodio, ácido hidroclicóric, ácido cítrico o ácido láctico para el ajuste del pH y cualquier combinación de de las mismas.

Dependiendo del vehículo farmacéuticamente aceptable elegido, la dosis de capsicacianoide puede ser administrada como una solución o suspensión acuosa para inyección, implantación o infiltración. Las inyecciones o infiltraciones pueden ser separadas en cinco tipos distintos, generalmente clasificados como (i) medicamentos o soluciones o emulsiones adecuados para infiltración; (ii) sólidos secos o concentrados líquidos que contienen ni tampones, diluentes, u otras sustancias añadidas, y que con la adecuada adición de vehículos, producen soluciones que conforman en todos los aspectos los requerimientos para la infiltración; (iii) preparaciones como se describe en (ii) excepto en que contienen uno o más tampones, diluentes u otras sustancias añadidas; (iv) sólidos que son suspendidos en un medio fluido adecuado y que no son para ser inyectados de forma intravenosa o dentro del canal espinal; y (v) sólidos secos, que con la adición de vehículos adecuados, producen preparaciones que conforman a todos los aspectos los requerimientos de Suspensiones estériles (ver: H.C. Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th Edit., 1985, pg. 238).

En algunas otras realizaciones, un surfactante puede preferentemente combinarse con uno o más de los vehículos farmacéuticamente aceptables previamente descritos aquí de forma tal que el agente surfactante o de tamponado evitar el malestar inicial de picor o ardor asociado con la administración de capsicacianoide, como un agente humectante, emulsificante, solubilizante y/o antimicrobiano.

Los surfactantes adecuados incluyen, sodio estearil fumarato, dietanolamina cetil sulfato, polietilen glicol, isosteato, aceite de castor polietoxilado, cloruro de benzalkonio, nonoxil 10, octoxinol 9, ácidos grasos polioxietilen sorbitan (polisorbato 20, 40, 60 y 80), sodio lauril sulfato, esteres sorbitan (sorbitan monolaurato, sorbitan monooleato, sorbitan monopalmitato, sorbitan monostearato, sorbitan sesquioleato, sorbitan trioleato, sorbitan tristearato, sorbitan laurato, sorbitan oleato, sorbitan palmitato, sorbitan estearato, sorbitan dioleato, sorbitan sesqui-isosteato, sorbitan sesquisteato, sorbitan tri-isosteato), lecitina, sales farmacéuticamente aceptables de la misma y combinaciones de los mismos. Cuando uno o más surfactantes son utilizados en las formulaciones de la invención, puede ser combinados, por ejemplo, con un vehículo farmacéuticamente aceptable y puede estar presente en la formulación final, por ejemplo, en una cantidad que oscile desde aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 20%, más preferentemente desde aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 10%.

Los agentes de tamponado también pueden ser utilizados para proporcionar estabilidad a la droga; para controlar la actividad terapéutica de la sustancia de la droga (Ansel, Howard C., "Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms," 4th Ed., 1985); y/o para evitar el malestar inicial de picor o ardor asociado con la administración de la capsicacina. Los tampones adecuados incluyen, pero no están limitados a bicarbonato de sodio, citrato de sodio, ácido cítrico, fosfato de sodio, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y combinaciones de los mismos. Cuando uno o más tampones son utilizados en las formulaciones de la invención, estos pueden ser combinados, por ejemplo, con un vehículo farmacéuticamente aceptable y puede estar presente en la formulación final, por ejemplo, en una cantidad que oscila desde aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 20%, más preferentemente desde aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 10%.

En algunas realizaciones preferidas, el vehículo farmacéutico utilizado para entregar el capsicacianoide comprende polietileno glicol, histidina, y sacarosa, en agua para inyección. En una realización preferida, el vehículo farmacéutico comprende aproximadamente 20% PEG 300, aproximadamente 10 mM histidina y aproximadamente 5% sacarosa en agua para inyección.

En otras realizaciones preferidas, pueden utilizarse sistemas de suministro para administrar una unidad de dosis de capsicacianoide. La dosis de capsicacianoide puede preferentemente ser administrada como micropartículas inyectables, implantables o infiltrables (microcápsulas y microesferas). Las micropartículas están preferentemente en un rango de tamaño y distribución adecuado para la infiltración. El diámetro y forma de las micropartículas puede ser manipulado para modificar las características de liberación. Por ejemplo, micropartículas de mayor diámetro típicamente proporcionarán tasas de liberación más lenta y reducida penetración del tejido y menores diámetros de micropartículas producirán los efectos opuestos, relativos a micropartículas de diferente diámetro medio, pero de la misma composición. Además, otras formas de partículas, tales como formas cilíndricas, también pueden modificar las tasas de liberación en virtud de la relación incrementada de área de superficie respecto a la masa inherente a tales formas geométricas alternativas, relativas a la forma esférica. El diámetro de las micropartículas preferentemente oscila en tamaño desde aproximadamente 5 micrones hasta aproximadamente 200 micrones en diámetro.

En una realización más preferida, las micropartículas oscilan en diámetro desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 120 micrones. Procedimientos para fabricar las micropartículas son bien conocidos en la técnica e incluyen la evaporación del solvente, fase de separación y revestimiento de lecho fluidizado.

Cuando los procedimientos preferidos de la presente invención proporcionan la administración de una única dosis de capsicacianoide solo, la única dosis de capsicacianoide es preferentemente administrada en un lugar discreto, un lugar quirúrgico o herida abierta en una cantidad efectiva para desnervar el lugar quirúrgico o herida abierta sin provocar un efecto fuera del lugar o herida. La única dosis es preferentemente administrada sobre un nervio directamente en el lugar donde se necesita el alivio del dolor, directamente dentro de la estructura que produce el dolor, o sobre un nervio que proporciona inervación al área dolorosa a través de infiltración. La infiltración preferentemente incluye, pero no está limitada a, la administración sobre el tejido, músculo o hueso que rodean el lugar quirúrgico o herida abier-

ta. En otras realizaciones, la dosis de capsicacianoide puede ser administrada intra-articularmente, intraesternalmente, intrasinovialmente, intra-borsalmente o dentro de espacios del cuerpo. La administración inyectable o implantable preferentemente incluye, pero no está limitada a administraciones subcutánea (bajo la piel), intramuscular (músculo), intratecal, epidural, intraperitoneal, caudal, intradermal o intracutánea (dentro de piel), intercostales en un único nervio, intra-articular (articulaciones) o en espacios del cuerpo, intrasinovial (fluido de la articulación), intraespinal (columna espinal), intra-arterial (arterias) y administración dentro de otros compartimentos del tejido conectivo. Como se utilizan aquí “intraespinal” significa en o dentro del espacio epidural, el espacio intratecal, la materia blanca o gris de la médula espinal, estructuras afiliadas tales como la raíz dorsal y los ganglios de raíz dorsal. La administración infiltrable de las formulaciones de la invención puede ser, por ejemplo, dentro de una articulación seleccionados a partir del grupo consistente en rodilla, codo, cadera, esternoclavicular, temporomandibular, carpal, tarsal, muñeca, tobillo, disco intervertebral, ligamentum flavum y cualquier otra articulación sujeta a dolor. Ejemplos de espacios del cuerpo incluyen pleura, peritoneo, cráneo, mediastino, pericardio, y bolsas o borsal. Ejemplos de bolsas incluyen acromial, bicipitoradial, cubitoradial, deltoides, infrapatelar, isquiadica, y otras bolsas conocidas para aquellos entendidos en la técnica que estén sometidas a dolor.

Cuando la única dosis de capsicacianoide es administrada a través de inyección, el volumen de inyección de la capsicacina dependerá del lugar localizado de administración. Los volúmenes adecuados de inyección a suministrar preferentemente oscilan desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 20 ml, más preferentemente desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 10 ml y más preferentemente desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 5 ml, dependiendo del lugar a ser tratado. Alternativamente, cuando la única dosis de capsicacianoide es administrada a través de infiltración, el volumen de capsicacianoide administrado dependerá del lugar quirúrgico o tamaño de la herida abierta. Los volúmenes adecuados de infiltración a suministrar preferentemente oscilan desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 1000 ml, más preferentemente desde aproximadamente 1 ml hasta aproximadamente 100 ml y más preferentemente desde aproximadamente 5 ml hasta aproximadamente 30 ml, dependiendo del lugar o abertura de una herida a ser tratado.

La administración del anestésico junto con la subsecuente administración de capsicacianoide alivia el dolor en el lugar discreto, el lugar quirúrgico o abertura de una herida durante un prolongado período de tiempo. Los pacientes pueden ser monitorizados para el alivio del dolor y el incremento de movimiento, en la situación en la que el tratamiento es en una articulación. El tratamiento puede ser repetido según sea necesario para controlar los síntomas.

En algunas realizaciones de la invención, un agente adjunto puede ser co-administrado con el capsicacianoide. Los agentes adjunto adecuados para su uso en la presente invención incluyen, agentes inflamatorios no esteroides (“NSAIDS”).

En algunas realizaciones de la presente invención, el capsicacianoide y el adjunto agente son administrada juntos en una única composición. En otras realizaciones, el capsicacianoide y el adjunto agente son administrados como composiciones separadas antes, después o al mismo tiempo que el capsicacianoide, mediante las mismas o diferentes rutas de administración. Por ejemplo, el agente adjunto puede ser administrado oralmente, a través de implante, parenteralmente, sublingualmente, rectalmente, tópicamente, o a través de inhalación. Cuando es administrada en composiciones separadas, preferentemente la formulación del agente adjunto y la formulación del capsicacianoide proporcionan efecto de duración superpuesta.

En algunas realizaciones, uno o más agentes adjuntos pueden ser co-administrados con el capsicacianoide. Los agentes adjuntos múltiples pueden ser seleccionados dentro del mismo grupo (por ejemplo, dos NSAIDS) o de diferente grupos (por ejemplo, un NSAID y a vasoconstrictor) y pueden ser administrados mediante múltiple rutas de administración. Adicionalmente un anestésico local puede ser administrado con el capsicacianoide, además del agente adjunto.

NSAIDS útiles como agentes adjuntos en la presente invención incluyen aspirina, ibuprofeno, diclofenac, naproxen, benoxaprofen, flurbiprofen, fenoprofen, flubufen, ketoprofen, indoprofen, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofen, muprofeno, trioxaprofen, suprofen, aminoprofen, ácido tiaprofenico, fluprofen, ácido bucloxic, indomethacin, sulindac, tolmetin, zomepirac, tiopinac, zidometacin, acetaminac, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenamic, ácido meclofenamic, ácido flufenamic, ácido niflumic, tolfenac, ácido, diflusal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam o isoxicam, sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, y de las mismas. Otros agentes adecuados clasificados como NSAIDS incluyen los siguientes, clases químicas de drogas analgésicas, antipiréticas, antiinflamatorias no esteroides: derivados del ácido salicílico, incluyendo aspirina, sodio salicilato, colina magnesio trisalicilato, salsalato, diflusal, ácido salicilalílico, sulfasalazina, y olsalazina; derivados para-aminofenol incluyendo acetaminofen; indol y ácidos indeno acético, incluyendo indomethacin, sulindac, y etodolac; ácidos heteroaril acético, incluyendo tolmetin, diclofenac, y ketorolac; ácidos antranílico (fenamatos), incluyendo ácido mefenamic, y ácido meclofenamic; ácidos enólicos, incluyendo oxicams (piroxicam, tenoxicam), y pirazolidinedionas (fenilbutazona, oxifentartazona); y alcanones, incluyendo nabumetone. Para una descripción detallada de los NSAIDS que pueden ser incluidos dentro de los medicamentos empleados en la presente invención, ver Paul A. Insel Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the treatment of Gout in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 617-57 (Perry B. Molinoff and Raymond W. Ruddon, Eds., Ninth Edition, 1996), y Glen R. Hanson Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II, 1196-1221 (A. R. Gennaro, Ed. 19th Ed. 1995), que se han incorporado aquí como referencia en su totalidad.

NSAIDS exhiben inhibición de ciclooxigenasas I y II, las enzimas responsables de la biosíntesis de las prostaglandinas y algunos autacoides relacionados. NSAIDs son conocidos por ser antipiréticos, analgésicos, y antiinflamatorios. clases específicas de no esteroides útiles en la presente invención también son descritos en detalle en las siguientes patentes U.S., todas incorporadas aquí a modo de referencia: Patente U.S. 4.275.059, Flora, *et al*, publicada 5 Junio 23.1983, describe el ácido salicílico, sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus ésteres farmacéuticamente aceptables y derivados; Patente U.S. 4.264.582, Flora, *et al*, publicada Abril 28, 1981, describe componentes del p- (isobutilfenil) ácido acético incluyendo el ácido padre (ibufenac) y sus sales y ésteres, y derivados del mismo; Patente U.S. 4.282.214, Flora, *et al*, publicada Agosto 4, 1981, describe varios derivados del ácido fenilacetico, sus sales farmacéuticamente aceptables, y su éster farmacéuticamente aceptable; Patente U.S. 4.216.212, Flora, *et al*, publicada 10 el 5 de Agosto de 1980, describe componentes de prazolidina, sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus ésteres farmacéuticamente aceptables; Patente U.S. 4.269.828, Flora, *et al*, publicada el 26 de Mayo de 1981, describe componentes de indol, sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus ésteres farmacéuticamente aceptables.

La aspirina es el agente anti-inflamatorio no esteroide prototípico. Posee propiedades analgésicas-antipiréticas y 15 anti-inflamatorias y es el estándar para la comparación y evaluación de otros agentes anti-inflamatorios no esteroides. La aspirina es un miembro de la clase de agentes anti-inflamatorios no esteroides conocida como "los salicilatos". Otros salicilatos incluyen, pero no están limitados a ácido salicílico, metil salicilato, diflunisal, salsalato, olsalazina y sulfasalazina. La administración de salicilatos es generalmente reconocida en la técnica para el tratamiento de dolor de baja intensidad que surge de estructuras integumentales más que de vísceras.

Otra clase de agentes anti-inflamatorios no esteroides son los derivados de para-aminofenol; de los cuales, acetaminofen (Tylenol™) y fenacetin son miembros. La acetaminofena y fenacetina poseen actividad analgésica-antipirética, sin embargo, ambos poseen débil actividad anti-inflamatoria. Por lo tanto, estos agentes son un sustituto adecuado para los salicilatos en el tratamiento de dolor de baja intensidad, pero generalmente no son recomendados para el 25 tratamiento de condiciones anti-inflamatorias.

Además existen otras muchas clases de agentes anti-inflamatorios no esteroideos. Estos incluyen, los derivados de ácido propiónico, los fenamatos, los oxicamos, los derivados de indol, los derivados de pirazolona y cualquier combinación de los mismos.

Los derivados del ácido propiónico incluyen: ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, quetoprofeno, oxaprozina, carprofeno, fenbufeno, piroprofeno, indobufeno, indoprofeno y ácido tiaprofénico.

Los fenamatos incluyen, meclofenamato de sodio, ácido mefenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, ácido 35 etofenámico, diclofenaco, quetorolaco y tolmetina.

Los oxicamos incluyen promedicamentos de piroxicamo, meloxicamo, nabumetona, lornoxicamo, cinnoxicamo, sudoxicamo, tenoxicamo, y piroxicamo, por ejemplo, ampiroxicamo, droxicamo, y pivoxicamo.

Los derivados de indol incluyen indometacina, sulindaco, y etodolaco.

Los derivados de pirazolona incluyen fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, amonopirina, azapropazona, remifenzona y dipirona.

Otros agentes anti-inflamatorios no esteroides conocidos como inhibidores COX-II incluyen flosulida, nimesulida, rofecoxib, celecoxib valdecoxib y parecoxib.

Los agentes no esteroide, anti-inflamatorios (NSAIDs) ejercen la mayoría de su actividad anti-inflamatoria, analgésica y antipirética e inhiben las contracciones uterinas inducidas por hormonas y algunos tipos de crecimiento de 50 cáncer a través de la inhibición de prostaglandina G/H sintetasa, también conocida como ciclooxigenasa.

El ácido graso ciclooxigenasa (COX) fue descrito como la fuente de prostaglandinas, tromboxanos, y una variedad de otros ácidos araquidónicos, y metabolitos derivados hidroxilados de ácidos grasos altamente insaturados biológicamente activos comenzando a finales de 1960. Bengt Samuelsson, Sune Bergstrom y sus colegas descubrieron la 55 actividad biológica y dilucidaron las estructuras de los productos de la ciclooxigenasa a finales de los 1960 y principios de los 1970 y John Vane descubrió que la aspirina y otros NSAIDs ejercen sus mayores actividades biológicas mediante la inhibición de la ciclooxigenasa. COX es directamente responsable de la formación de PGG y PGH y éstos sirven como los intermediarios en la síntesis de PGD, PGE, PGF, PGI, y TXA. A finales de los 1970 y principios de los 1980, se apreció que muchas hormonas y otros agentes biológicamente activos pueden regular la actividad celular de COX. En principio, se asumió que la inducción de COX era el simple resultado de la inactivación oxidativa de COX, que se produce después de sólo unas pocas rotaciones de sustrato. Esto es común entre enzimas que incorporan oxígeno molecular dentro de sus sustratos - el oxígeno rápidamente degrada la enzima. Dichas enzimas son algunas veces referidas como enzimas suicidas. En respuesta a la rápida (en segundos) inactivación de la ciclooxigenasa, su mensaje es transcrito, y la enzima es rápidamente inducida a reemplazar esa pérdida debido a la catálisis. Se observe por parte 65 de varios grupos que la ciclooxigenasa se indujo a un grado mucho mayor del necesario para reemplazar la enzima perdida. Usando un oligonucleótido dirigido hacia la enzima clonada COX-1, una segunda banda fue identificada en transferencias de Northern con baja estringencia. Este gen fue clonado e identificado como una segunda enzima COX, llamada COX-2, y se encontró que estaba en gran parte ausente en muchas células bajo condiciones basales pero era

rápidamente inducido mediante diferentes citoquinas y neurotransmisores. La expresión de esta enzima se encontró que era en gran parte responsable del exceso previamente observado de actividad COX en células activadas. Los genes para COX-1 y COX-2 son distintos, con el gen para COX-1 siendo 22 kb y el tamaño de mensaje 2,8 kb mientras que el gen para COX-2 es 8,3 kb y el tamaño de mensaje 4,1 kb. Mientras que el promotor COX-1 no contiene lugares de unión del factor de transcripción reconocidos, el promotor COX-2 contiene lugares para NF- κ B, AP-2, NF-IL-6 y glucocorticoides (H.R. Herschman, *Canc. Metas. Rev.* 13: 256, 1994). Existen algunas diferencias en los lugares activos de las enzimas. La aspirina inhibe la actividad ciclooxigenasa de COX-1 pero deja intacta su actividad peroxidasa, mientras que la aspirina convierte COX-2 de una ciclooxigenasa en una 15-lipoxigenasa (E.A. Meade *et al*, *J. Biol. Chem.* 268: 6610, 1993).

Se ha propuesto que la enzima COX-1 es responsable, en muchas células de la liberación basal endógena de prostaglandinas y es importante en las funciones fisiológicas de las prostaglandinas que incluyen el mantenimiento de la integridad gastrointestinal y el flujo renal de sangre. La inhibición de COX-1 causa a número de efectos laterales incluyendo la inhibición de agregación de plaquetas asociada con desórdenes de coagulación, y toxicidad gastrointestinal con la posibilidad de ulceraciones y de hemorragia. Se cree que la toxicidad gastrointestinal se debe a una disminución en la biosíntesis de prostaglandinas que son citoprotectoras de la mucosa gástrica. Por lo tanto una alta incidencia de efectos laterales ha sido históricamente asociada con el uso crónico de inhibidores clásicos de la ciclooxigenasa, todos los cuales son aproximadamente equipotentes para COX-1 o COX-2, o que son COX-1-selectivos. Mientras se produce toxicidad renal, usualmente se vuelve evidente en pacientes que ya exhibían una insuficiencia renal (D. Kleinknecht, *Sem. Nephrol.* 15: 228, 1995). Por mucho, la toxicidad más prevalente y morbida es gastrointestinal. Aún con drogas relativamente no tóxicas tales como piroxicamo, hasta un 4% de pacientes experimentan gran sangrado y ulceración (M.J.S. Langman *et al*, *Lancet* 343: 1075, 1994). En los Estados Unidos, se estima que aproximadamente 2000 pacientes con artritis reumatoide y 20.000 pacientes con osteoartritis mueren cada año debido a efectos laterales gastrointestinales relacionados con el uso de inhibidores COX. En UK, aproximadamente 30% de las 4000 muertes anuales relacionadas con úlceras pépticas son atribuibles a los inhibidores COX (Scrip 2162, p.17). Los inhibidores COX causan toxicidad gastrointestinal y renal debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas homeostáticas responsables de la producción de mucus epitelial y del flujo de sangre, respectivamente.

La segunda forma de ciclooxigenasa, COX-2, es rápidamente y fácilmente inducible mediante un número de agentes incluyendo mitógenos, endotoxinas, hormonas, citoquinas y factores de crecimiento.

Se ha propuesto que el COX-2 es principalmente responsable de los efectos patológicos de las prostaglandinas, que aparecerán cuando se produce la rápida inducción de COX-2 en respuesta a dichos agentes como agentes inflamatorios, hormonas, factores de crecimiento, y citoquinas. Un inhibidor selectivo de COX-2 por lo tanto tendrá propiedades anti-inflamatorias, antipiréticas y analgésicas similares a aquellas de una droga convencional no esteroide anti-inflamatoria (NSAID). Adicionalmente, un inhibidor COX-2 inhibirá contracciones uterinas inducidas por hormonas y tiene potenciales efectos anti-cáncer. Un COX-2 inhibidor tendrá ventajas sobre NSAIDS tales como una habilidad disminuida para inducir algunos de los mecanismos en que se basan los efectos laterales. Por otra parte, se cree que los inhibidores COX-2 tienen un potencial reducido para la toxicidad gastrointestinal, un potencial reducido para los efectos laterales renales, un potencial reducido en los tiempos de sangrado y una habilidad disminuida para inducir ataques de asma en sujetos asmáticos sensibles a la aspirina.

Por lo tanto, los componentes con alta especificidad para COX-2 sobre COX-1, pueden ser útiles como alternativas a los NSAIDS convencionales. Este es particularmente el caso cuando el uso de NSAID está contra-indicado, tal como en pacientes con úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerativa, diverticulitis o con una historia recurrente de lesiones gastrointestinales; sangrado GI, desórdenes de coagulación incluyendo anemia, hipoprotrombemia, hemofilia u otros problemas de sangrado; enfermedad de los riñones, y pacientes próximos a someterse a una cirugía o que toman anticoagulantes.

Una vez que es claro que el COX-1 pero no el COX-2 es responsable de la producción gastrointestinal epitelial de prostaglandina y un principal contribuidor a la síntesis renal de prostaglandina, la búsqueda de inhibidores selectivos COX-2 se vuelve extremadamente activa. Esto conduce muy rápidamente al reconocimiento de que varios inhibidores COX, incluyendo rofecoxib (Vioxx), celecoxib (Celebrex), DUP-697, flosulido, meloxicamo, 6-MNA, L-745337, nabumetona, nimesulido, NS-398, SC-5766, T-614, L-768277, GR-253035, JTE-522, RS-57067-000, SC-58125, SC-078, PD-138387, NS-398, flosulido, D-1367, SC-5766, PD-164387, etoricoxib, valdecoxib y parecoxib o sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros o tautómeros del mismo.

En algunas realizaciones, la cantidad de inhibidor selectivo COX 2 que se emplea de acuerdo con la presente invención preferentemente oscila desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 100 miligramos por día por kilogramo de peso corporal del sujeto (mg/día kg), más preferentemente desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 50 mg/día kg, aún más preferentemente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20 mg/día kg.

La administración de capsicainoide sólo o con un anestésico local algunas veces resulta en que el paciente experimente un dolor embotado en y alrededor del lugar de la administración del anestésico local. Para prevenir o reducir la producción de este dolor embotado, el agente adjunto antiinflamatorio no esteroide es preferentemente administrado previo al capsicainoide y a la administración del anestésico local. Preferentemente, el adjunto agente antiinflamatorio

ES 2 311 756 T3

no esteroide se administra oralmente, lo cual también ayuda a evitar la incomodidad del paciente recibiendo otra inyección. Alternativamente, en algunas realizaciones, un inhibidor selectivo Cox-2 puede ser administrado periféricamente mediante inyección o infiltración.

- 5 La dosis adecuada del agente adjunto no antiinflamatorio esteroide varía debido a las amplias variaciones en potencia entre los diferentes NSAIDs y su respectiva selectividad para la inhibición de COX-1 o COX-2. La dosis también depende de la severidad del dolor que debe ser prevenido o aliviado, la condición física del paciente, la relativa severidad e importancia de los efectos laterales adversos, y otros factores dentro del criterio del médico. Ejemplos de dosis adecuadas y rutas de administración para agentes adjuntos anti-inflamatorios no esteroide se enumeran en las Tablas IV-X a continuación:

15 TABLA IV

<i>DERIVADOS SALICILATOS y PARA-AMINOFENOL</i>	
NSAID	Dosis
Aspirina	325-650mg oralmente cada 4-6 horas
25 Diflunisal	500-1000mg/día oralmente en 2 dosis divididas
Salsalato	3gm/día oralmente en 2-3 dosis divididas
30 Olsalazina	1gm/día oralmente en 2 dosis divididas
Sulfasalazina	1gm cada 6-8 horas
35 Acido Salicílico	10% o 60%; gel 6%, 12%, 17% o 26%; 3%, 25% o 60% aplicado tópicamente.
40 Acetaminofeno	325-650mg oralmente cada 4-6 horas; 1000mg oralmente cada 6-8 horas

45 TABLA V

<i>DERIVADOS ACIDO PROPIONICO</i>	
NSAID	Dosis
55 Ibuprofeno	400-800 mg oralmente cada 6-8 horas.
Naproxeno	500-1000mg/día oralmente en 2 dosis divididas
60 Flurbiprofeno	200-300mg/día oralmente en 2, 3 o 4 dosis divididas

ES 2 311 756 T3

<i>DERIVADOS ACIDO PROPIONICO</i>	
NSAID	Dosis
Fenoprofeno	300-600mg oralmente cada 6-8 horas o 200mg oralmente cada 4-6 horas
Quetoprofeno	25-75mg oralmente cada 6-8 horas
Oxaprozino	600-1200mg/día oralmente

TABLA VI

<i>FENAMATOS</i>	
NSAID	Dosis
Meclofenamato	50mg oralmente cada 4-6 horas
Ácido Mefenámico	250mg oralmente cada 4 horas
Diclofnaco	50mg oralmente cada 8 horas; 150-200mg/día oralmente en 2-4 dosis divididas o 100-125mg/día oralmente en 4-5 dosis divididas
Tolmentina	400mg oralmente cada 8 horas o 600mg-1,8gm/día oralmente
Quetorolaco	10mg oralmente cada 4-6 horas durante 5 días 30-60mg intramuscular X1, luego 15-30 intramuscularmente cada 6 horas durante máx. 5 días

TABLA VII

<i>OXICAMOS</i>	
NSAID	Dosis
Piroxicamo	10-20mg/día oralmente

ES 2 311 756 T3

<i>OXICAMOS</i>	
NSAID	Dosis
Meloxicamo	7.5 -15mg/día oralmente
Nabumetona	1000mg/día oralmente, 500-1000mg adicionales oralmente si es necesario

TABLA VIII

<i>DERIVADOS INDOL</i>	
NSAID	Dosis
Indometacina	25-50mg oralmente o rectalmente cada 8-12 horas
Sulindac	150-200mg oralmente cada 12 horas
Etodolac	200-400 mg oralmente cada 6-8 horas

TABLA IX

<i>DERIVADOS PIRAZOLONA</i>	
NSAID	Dosis
Fenilbutazona	100-200mg oralmente cada 6-8 horas

TABLA X

<i>INHIBIDORES COX-II</i>	
NSAID	Dosis
Nimesulido	100mg oralmente cada 12°
Rofecoxib	12,5-25 mg/día oralmente
Celecoxib	100-200mg oralmente cada 12-24 horas

ES 2 311 756 T3

En algunas realizaciones, los niveles de dosificación de NSAIDs en el orden de aproximadamente 0,05 mg/kg hasta aproximadamente 75 mg/kg de peso corporal por día son efectivos para mejorar los efectos deseados de la administración localizada del capsianoide y disminuir los efectos no deseados, o para minimizar la difusión de capsianoide desde el lugar de administración para amplificar algo de lo anterior. Los niveles de dosificación de NSAIDs en el orden de aproximadamente 5 mg/kg hasta aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal por día y niveles de dosificación de NSAIDs en el orden de aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 4 mg/kg de peso corporal por día también pueden ser administrados.

En algunas realizaciones se proporciona una composición que comprende un capsianoide y uno o más agentes adjuntos aquí descritos.

Brecha de Dolor

El término “brecha de dolor” significa dolor que el paciente experimenta a pesar del hecho de que el paciente está siendo o fue administrado cantidades generalmente efectivas de, por ejemplo, capsicina. En conjunción con el uso de las formulaciones de capsianoide y los procedimientos aquí descritos, se contempla que sin embargo es posible que el paciente experimente una brecha de dolor. Para el tratamiento de la brecha de dolor, el individuo puede ser administrado además de una cantidad efectiva de un analgésico de acuerdo con el tratamiento del dolor en tales situaciones realizada por aquellos entendidos en la técnica. El analgésico puede ser cualquiera conocido por la persona entendida en la técnica tal como aquellos seleccionados a partir del grupo que comprende componentes del oro tales como sodio aurotiomolato; drogas no esteroides anti-inflamatorias (NSAIDs) tal como naproxeno, diclofenaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, sales farmacéuticamente aceptable del mismo y similares; analgésicos opiáceos tales como codeína, dextropropoxifeno, dihidrocodeína, morfina, diamorfina, hidromorfona, hidrocodona, metadona, petidina, oxicodona, levorfanol, fentanil y alfentanil, derivados para-aminofenol tal como paracetamol, sales farmacéuticamente aceptable del mismo y similares; y salicilatos tales como aspirina.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Ejemplo I

Estudio de seguridad de osteoartritis de la rodilla

El siguiente estudio clínico se llevó a cabo para evaluar la seguridad, tolerancia, farmacocinéticos sistémicos, y eficacia de capsicina purificada administrada mediante infiltración intra-articular junto con un anestésico local administrado mediante infiltración intra-articular en sujetos con osteoartritis de la rodilla.

El objetivo primario del estudio fue evaluar la seguridad y tolerancia de la capsicina intra-articular, cuando es co-administrada con anestésico local intra-articular, en comparación con placebo, en sujetos con etapa final de osteoartritis de la rodilla, ya agendados para recibir reemplazos de rodilla.

Se suministró capsicina purificada en viales que contenían 5 mL de capsicina purificada a concentraciones de 500 µg/mL. La droga de estudio se almacenó a temperatura entre 15°C y 25°C. Dentro de las cuatro horas previas a la inyección, vehículos fueron utilizados para diluir la droga a concentraciones finales de capsicina purificada, como sigue:

TABLA 1

Nivel de dosis	Concentración	Volumen total de la dosis
10 µg	2 µg/mL	5 mL
100 µg	20 µg/mL	5 mL
300 µg	60 µg/mL	5 mL

Cada vial fue utilizado sólo para una administración de infiltración y apropiadamente etiquetada. El proveedor de la capsicina purificada fue FormaTech, Inc., 200 Bullfinch Drive, Andover, MA 01810. Los viales fueron suministrados a granel al centro de estudio con cada vial etiquetado de acuerdo con los contenidos del vial. El farmacéutico/enfermera del estudio, quien preparó la inyección, mantuvo el producto de la investigación en un gabinete cerrado a la temperatura requerida, 15-25°C. El estudio ciego fue mantenido por el farmacéutico/la enfermera de estudio.

El vehículo placebo para la capsicina purificada fue suministrado en viales que contenían 5 mL. Se utilizó anestésico local (Lignocaína 2%) para cada infiltración intra-articular.

El estudio fue un único centro, al azar, doble ciego, placebo controlado, dosis oscilando la Fase 1 estudio de tres niveles de dosis (10 μg , 100 μg , o 300 μg) de capsicacina purificada administrada intra-articularmente, cuando co-administrada con anestésico local intra-articular, en sujetos con osteoartritis de la rodilla que estaban agendados para someterse a un reemplazo total de rodilla. La dosis de capsicacina purificada utilizada en este ensayo fueron dosis muy por debajo (> 100 veces) conocidas por ser tóxicas en animales. El estudio fue designado para incluir 16 sujetos de evaluación. Dieciséis sujetos fueron apuntados en el estudio; 12 fueron tratados con capsicacina ultra-purificada (4 cada uno con 10, 100, y 300 μg dosis) y 4 fueron tratados con vehículo placebo. Dieciséis sujetos completaron el estudio.

Los pacientes fueron tratados al azar y en modo doble ciego en cuatro grupos de tratamiento, con cada grupo teniendo un intervalo progresivamente mayor entre la administración intra-articular de la medicación del estudio y el subsecuente reemplazo total de rodilla (2, 4, 7, y 14 días). Cuatro sujetos, 1 en cada uno de los 4 grupos de dosis (placebo, 10 μg , 100 μg , y 300 μg de capsicacina), fueron apuntados en cada grupo de tratamiento. El análisis de la patología gruesa y microscópica fue completado para cada grupo de tratamiento antes que el próximo grupo de tratamiento fuera tratado.

Cada sujeto tuvo 3 visitas de estudio: un Día de Cribado (Día-7 a -1), el Día de Tratamiento (Día 0), y un Día Post-Tratamiento (agendado para el Día +2, +4, +7, o +14). En el Día de Tratamiento el sujeto fue seleccionado al azar, fue realizada la evaluación pre-tratamiento. Los pacientes fueron llevados dentro de la habitación de procedimiento, y se tomó un índice VAS de dolor (0 mm - sin dolor, 100 mm - dolor extremo). Una vez que el paciente tuvo marcado su dolor en la tarjeta, él/ella fue preparado para la canulación de la rodilla. Una vez que la cánula fue ubicada, el paciente recibió mediante infiltración intra-articular, 3 mg/kg (dosis máxima de 200 mg) de 2% lignocaína dentro de la rodilla agendada para ser reemplazada. Esta administración de anestésico local fue seguida en 10 minutos por una infiltración intra-articular de placebo (vehículo) o 10 μg , 100 μg , o 300 μg de capsicacina purificada diluida con vehículo hasta un volumen total de 5 mL.

Índices VAS de dolor así como informes verbales fueron tomados inmediatamente después de la administración, así como previos a la cirugía de reemplazo de rodilla. Ningún sujeto discontinuó el estudio debido a eventos adversos.

Inmediatamente después de la instilación de capsicacina, algunos pacientes (0 de 4 que recibieron placebo, 0 de 4 que recibieron 10 μg capsicacina, 1 de 4 que recibieron 100 μg capsicacina, y 4 de 4 que recibieron 300 μg capsicacina) informaron dolor ardiente transitorio representativo de la inyección de capsicacina (inicio dentro de unos pocos segundos a minutos y durando menos de una hora). El dolor fue suave pero para algunos pacientes, el investigador eligió colocar bolsas de hielo sobre la rodilla tratada hasta que el dolor se resolviera. En particular, el sujeto en el grupo de dosis 100 μg y 2 de los sujetos en el grupo de dosis 300 μg tuvo dolor ardor post-administración (híper) solo dolor algesico; dos sujetos en el grupo de dosis 300 μg tuvo dolor ardor en conjunción con otros tipos de post-administración (híper) dolor algesico (1 sujeto tuvo dolor ardor y picor y el segundo sujeto tuvo ardor y dolor similar al dolor de dientes). Todos los episodios de (híper) algesia post-administración comenzaron inmediatamente (dentro de los 5 minutos) después de la administración. Todos estos episodios dolorosos fueron breves: la duración de este dolor fue de 9 minutos para el sujeto en el grupo de dosis 100 μg , y 17, 25, 25, y 42 minutos para los sujetos en el grupo de dosis 300 μg . Los 4 sujetos en el grupo de dosis 300 μg y 1 sujeto en el grupo de dosis 100 μg requirieron intervención para su (híper) algesia post-inyección. Para todos excepto 1 de estos 5 sujetos, la única intervención fueron bolsas de hielo. Un sujeto en el grupo de dosis 300 μg fue tratado con paracetamol; ningún sujeto fue tratado con morfina intravenosa o granisetron para la (híper) algesia post-administración. La mayoría de las medicaciones concomitantes utilizadas en el estudio fueron medicaciones tomadas previas al estudio que se continuó tomando durante el estudio. Los tratamientos sólo concomitantes sin droga durante el estudio fueron las bolsas de hielo utilizadas en los 5 sujetos con (híper) algesia post-administración.

En el Día Post-Tratamiento, fue realizada una evaluación del estudio seguida por el reemplazo de rodilla agendado, con biopsias intra-operativas de hueso y tejido blando realizadas para subsecuente examen. Para la eficacia global del análisis, elegimos excluir al paciente que tuvo cirugía dos días siguientes a la administración debido a que la analgesia de la lignocaína remanente o el dolor residual del procedimiento actual (gran volumen de infiltración) y lisado de terminaciones de c-fibra no podían ser excluidas (En voluntarios normales, algunas veces se observa un leve dolor durante hasta dos días siguientes a la administración de capsicacina). Esto por lo tanto deja los 3 cohortes placebos y 9 pacientes activos desde el 4 día, 7 día, y 14 día. El examen de los índices VAS previo a la administración de droga/placebo y el día de la cirugía (previo a cirugía) mostró que los índices de dolor no fueron reducidos en el grupo placebo (VAS disminuyó en sólo $7 \pm 30\%$), pero fue reducido en el grupo de la capsicacina (VAS reducido en $62 \pm 14\%$). Los cambios en el índice VAS se informaron gráficamente como se muestra en la Figura 1. La concentración de plasma respecto al tiempo de los tres rangos de dosificación de capsicacina se muestran en la Figura 2.

Muestras de sangre de diez-mL para ensayos subsecuentes de concentraciones de capsicacina ultra-purificada en plasma fueron recogidas previo al estudio de administración de la medicación, a los 30 minutos, 1, 2, y 4 horas después de la inyección de medicación del estudio, e inmediatamente previo a la primera administración de las medicaciones pre-operatorias en el Día Post Tratamiento. Fueron evaluados los parámetros fármaco-quinéticos de C_{max} , T_{max} , $AUC(0 - t_{\text{last}})$ y $t_{1/2}$.

ES 2 311 756 T3

En el grupo de dosis de 10 μg , las concentraciones en plasma de capsicacina purificada fueron medibles sólo en los puntos 0, 1, o 2 de tiempo; por lo tanto, no pudieron estimarse parámetros fármaco-quinéticos para ningún sujeto en este grupo de dosis. Para los 3 sujetos en cada uno de los grupos de dosis 100 μg , y 300 μg para los cuales pudieron estimarse parámetros fármaco-quinéticos, la magnitud de los valores de C_{max} y AUC (0 - t_{last}) fue similar en el grupo de dosis 2. Los valores T_{max} fueron 0,5 hr en todos los sujetos para los que pudo ser estimado. Vidas medias terminales exponenciales fueron similarmente breves en todos los sujetos en ambos grupos de dosis 100 μg y 300 μg .

Los valores AUC (0 - t_{last}) para los sujetos en el grupo de dosis 100 μg (366,10, 75,19, y 511,21 $\text{pg}\cdot\text{hr/mL}$) fueron similares en magnitud a los valores para el grupo de dosis 300 μg (449,01, 220,42, y 498,83 $\text{pg}\cdot\text{hr/mL}$). Similarmente, los valores C_{max} en el grupo de dosis 100 μg (292,06, 79,94, y 538,32 pg/mL) fueron similares en magnitud a los valores en el grupo de dosis 300 μg (207,62, 251,42, y 499,88 pg/mL). T_{max} fue 0,5 horas en todos los 6 sujetos. Las vidas medias terminales exponenciales fueron breves en todos los sujetos, con valores de 0,1498, 1,1488, y 0,1014 hr en el grupo de dosis 100 μg y valores de 0,3268, 0,2298, y 0,1663 en el grupo de dosis 300 μg .

Las conclusiones fármaco-quinéticas son necesariamente limitadas, porque el número de puntos en el tiempo en los cuales las concentraciones de capsicacina purificada en plasma fue medible fue muy limitada en estos sujetos de estudio. Sin embargo, hubo alguna evidencia de una respuesta a dosis fármaco-quinéticas en los rangos de dosis de 10 μg a 300 μg en los que las concentraciones en plasma de capsicacina purificada en el grupo de dosis 10 μg fueron claramente inferiores que en tanto el grupo de dosis 100 μg o el de 300 μg . Sin embargo, hubo poca evidencia de una respuesta fármaco-quinética a dosis por encima de 100-300 μg .

La capsicacina purificada fue bien tolerada en todos los niveles de dosis. Hubo poca fuga de la droga de estudio desde el espacio de la articulación y la patología gruesa y microscópica fue normal. No hubieron signos relativos al tratamiento de eritema, edema, o hemorragia en el lugar de la inyección, y tampoco efectos relacionados con el tratamiento en el tejido blando, cartílago, o hueso bajo un examen histopatológico. No se observaron efectos laterales sistémicos relacionados con el tratamiento, y no hubieron efectos relacionados con el tratamiento en los parámetros de seguridad del laboratorio o en signos vitales. No hubo efecto discernible sobre la propiocepción en la rodilla inyectada en cualquier grupo de dosis en cualquier punto de tiempo.

Hubo una clara respuesta a la dosis para la incidencia de hiperalgesia post inyección. Este síntoma se produjo en 4 sujetos en el grupo de dosis 300 μg , 1 sujeto en el grupo de dosis 100 μg , y ningún sujeto en el grupo de dosis 10 μg o placebo. En todos excepto un caso, la hiperalgesia fue descrita como una sensación de quemazón, que se desarrolló en los cinco minutos de la inyección y duró en promedio menos de treinta minutos. En todos los casos donde fue requerida intervención, la hiperalgesia fue fácilmente y efectivamente controlada mediante la aplicación de bolsas de hielo sobre la rodilla.

Se solicitó a los sujetos de clasificar su nivel de dolor sobre una escala visual análoga (VAS), indicado mediante “no dolor” a la izquierda y “dolor extremo” a la derecha, previo a que recibieran la dosis intra-articular de capsicacina purificada y anestésico local y luego justo previo a la administración de medicaciones preoperatorias en el día de la cirugía de reemplazo de rodilla. No se observó una indicación clara relacionada con la eficacia del tratamiento en ninguno de los niveles de dosis (10 μg , 100 μg , y 300 μg) de capsicacina purificada.

Debido a que la infiltración intra-articular de anestésico local seguida por infiltración intra-articular de capsicacina fue generalmente bien tolerada, y las disminuciones medias desde la línea base al punto de tiempo pre-operatorio en la VAS para dolor en la rodilla objetivo en todos los 3 grupos de dosis de capsicacina fueron todos sustancialmente mayores que el cambio medio desde la línea base en grupo placebo, la relación riesgo respecto a beneficio de esta estrategia de tratamiento aparece como favorable. Estudios adicionales de este tratamiento en números mayores de sujetos con osteoartritis aparecen garantizados.

Ejemplo II

Estudio de eficacia en osteoartritis de la rodilla

El siguiente estudio clínico evalúa la eficacia de la capsicacina purificada administrada mediante infiltración intra-articular junto con un anestésico local inyectado mediante infiltración intra-articular en sujetos con osteoartritis de la rodilla.

El objetivo primario del estudio es evaluar la eficacia de la capsicacina intra-articular, cuando es co-administrada con anestésico local intra-articular, en comparación con placebo, en sujetos con osteoartritis de la rodilla de etapa terminal, ya agendados para recibir reemplazos de rodilla (21 y 42 días después de la inyección de la medicación del estudio).

La capsicacina purificada fue suministrada en viales que contenían 5 mL de capsicacina purificada a concentraciones de 500 $\mu\text{g/mL}$. La droga de estudio fue almacenada a una temperatura entre 15°C y 25°C. Dentro de las cuatro horas previas a la inyección, se empleó vehículo para diluir la droga a concentraciones finales de capsicacina purificada, como sigue:

TABLA 2

Nivel de dosis	Concentración	Volumen total de la dosis
1000 µg	200 µg/mL	5 mL

Cada vial se empleó sólo para una administración de infiltración y fue apropiadamente etiquetada. El proveedor de la capsicacina purificada es FormaTech, Inc., 200 Bullfinch Drive, Andover, MA 01810. Los viales se suministran a granel al centro de estudio con cada vial etiquetado de acuerdo con los contenidos del vial. El farmacéutico/Enfermera del estudio, que prepara la inyección, mantiene el producto de la investigación en un gabinete cerrado a la temperatura requerida, 15-25°C. El estudio ciego es mantenido por el farmacéutico/Enfermera del estudio.

El vehículo placebo para la capsicacina purificada es suministrado en viales que contenían 5 mL. El anestésico local (Lignocaína 2%) se emplea para cada bolsa de infiltración subacromial.

El estudio un único centro, al azar, doble ciego, placebo controlado, dosis oscilando la Fase 2 del estudio de la capsicacina (1000 µg) administrada mediante infiltración intra-articular, cuando co-administrada anestésico local con intra-articular, en sujetos con osteoartritis de la rodilla que están agendados para someterse a un reemplazo total de rodilla de tres a seis semanas posteriores a la administración de la droga de estudio, en donde el punto final primario es la reducción del dolor en las tres semanas siguientes a la administración de la droga del estudio.

El estudio está diseñado para incluir 12 sujetos de evaluación (Pacientes que sufren un dolor definido: > 40 mm en VAS). Seis (6) sujetos serán tratados con capsicacina 1000 µg y 6 sujetos serán tratados con vehículo placebo. Los pacientes son tratados al azar y en modo doble ciego. Los análisis de patología gruesos y microscópicos se completan para cada grupo de tratamiento. Cada sujeto tiene 3 visitas de estudio: un Día de Cribado (Día -7 a -1), el Día de Tratamiento (Día 0), y un Día de Post-Tratamiento (agendado para el Día +2, +4, +7, o +14). En el Día de Tratamiento el sujeto se selecciona al azar, se lleva a cabo la evaluación pre-tratamiento. El paciente se ubica dentro de la habitación de procedimiento, y se toma un índice de dolor VAS (0 mm - sin dolor, 100 mm - dolor extremo). Una vez que el paciente marca su dolor en la tarjeta, él/ella es preparado para la canulación de la rodilla. Una vez que la cánula está colocada, el paciente recibe, mediante infiltración intra-articular, 3 mg/kg (dosis máxima de 200 mg) de 2% lignocaína dentro de la rodilla agendada para ser reemplazada. Esta infiltración de anestésico local es seguida en 10 minutos por una infiltración intra-articular de placebo (vehículo) o 1000 µg de capsicacina purificada diluida con vehículo hasta un volumen total de 5 mL.

Los índices VAS de dolor así como informes verbales se toman inmediatamente a continuación de la administración, así como previos a la cirugía de reemplazo de rodilla. En el Día de Post-Tratamiento, se lleva a cabo una evaluación de estudio seguida por el reemplazo de rodilla agendado, con biopsias intra-operativas de hueso y de tejido blando realizadas para el subsiguiente examen. Para el análisis global de eficacia, los pacientes que tienen cirugía en los dos días siguientes a la infiltración son excluidos debido a que la analgesia de la lignocaína remanente o al dolor residual a partir del actual procedimiento (inyección de gran volumen) y el lisado de terminaciones de c-fibra no son capaces de ser excluidas.

Los cambios en NRS (Escala Numérica de Calificación) índices de dolor fueron medidos a las tres semanas siguientes a la administración. El índice final NRS para el placebo = 7,30 (p= 0,45), mientras que el índice final NRS para la capsicacina = 3,97 (P= 0,03) (Ver Figura 3).

Ejemplo III

Estudio de eficacia en bunionectomía

El siguiente estudio se llevó a cabo para evaluar la seguridad, tolerancia, fármaco-quinéticos sistémicos, y eficacia de la capsicacina intra-operativa (infiltración) cuando es co-administrada con un anestésico local en pacientes agendados para someterse a una osteotomía transposicional (bunionectomía).

El objetivo primario del estudio fue evaluar la seguridad y tolerancia de la capsicacina, cuando es co-administrada mediante infiltración intra-articular con un anestésico local, en comparación con placebo, en sujetos con deformidad hallux valgus, ya agendados para someterse a una osteotomía transposicional (bunionectomía). El objetivo secundario del estudio fue evaluar la seguridad, tolerancia y fármaco-quinéticos sistémicos de la capsicacina purificada seguida de administración intra-operatoria. El punto final primario de eficacia fue la proporción de sujetos en cada grupo de tratamiento que requirieron analgesia opiácea en las primeras 24 horas post-operatorias. Las proporciones fueron comparadas entre grupos de tratamiento utilizando el test de Cochran-Haenszel. Los puntos finales secundarios de eficacia incluyeron: i) proporción de sujetos en cada grupo de tratamiento que requirieron analgesia opiácea en el período de las primeras 36 horas de post-operatorio (Similarmente, las proporciones fueron comparadas entre grupos de tratamiento utilizando el test de Cochran-Haenszel); ii) proporción de sujetos en cada grupo de tratamiento que requirieron analgesia opiácea en el período de 10 días post-operatorio (Similarmente, las proporciones fueron comparadas entre

grupos de tratamientos usando el test de Cochran-Haenszel); iii) tiempo hasta el primer uso de analgesia opiácea en cada grupo de tratamiento (será utilizado un análisis de aproximación de supervivencia: el procedimiento productolímite (Kaplan-Meier) se aplicará para el tiempo hasta el primer uso de analgesia opiácea. El tiempo medio al primer uso de analgesia opiácea se estimará en ambos grupos de tratamientos. Comparaciones por pares se realizarán para evaluar la igualdad de las curvas de supervivencia entre el grupo 2 de tratamientos usando tanto el rango de registro y el test de Wilcoxon); iv) uso total de analgesia en cada grupo de tratamiento (el uso total de analgesia se comparará mediante un análisis de variancia con tratamiento y centro como variables independientes. Una comparación por pares se realizará entre el grupo de tratamientos); y v) Como una valoración del dolor en el lugar de la operación en cada grupo de tratamiento (El índice VAS en cada punto de tiempo se comparará mediante un análisis de variancia con tratamiento y centro como variables independientes. Una comparación por pares se realizará entre los grupos de tratamientos). Los puntos finales de seguridad incluyen: i) parámetros de seguridad de laboratorio; ii) eventos adversos; y iii) niveles en sangre de capsiacina purificada. El análisis de eficacia fue realizado sobre los datos obtenidos diez días postoperatoriamente. El análisis de seguridad fue realizado basado en los datos de seguridad para la totalidad del estudio, incluyendo los períodos de seguimiento semana 6 y semana 12. El ciego se rompió en el momento en que fue realizado el análisis de eficacia. Sin embargo, la asignación del tratamiento individual fue disponible sólo al grupo de análisis estadístico. Todo otro personal implicado en el estudio, incluyendo al Investigador, monitor de estudio y personal propietario, permanecieron ciegos hasta que la totalidad del estudio fue completada.

La capsiacina purificada fue suministrada en viales que contenían 5 mL de capsiacina purificada a concentraciones de 500 µg/mL. La droga del estudio fue almacenada a una temperatura entre 15°C y 25°C. Dentro de las cuatro horas previas a la inyección, se utilizó vehículo para diluir la droga a concentraciones finales de capsiacina purificada, como sigue:

TABLA 3

Nivel de dosis	Concentración	Volumen total de la dosis
1000 µg	250 µg/mL	4 mL

Cada vial fue utilizado sólo para una administración de infiltración y apropiadamente etiquetado. El proveedor de la capsiacina purificada fue FormaTech, Inc., 200 Bullfinch Drive, Andover, MA 01810. Los viales fueron suministrados a granel al centro de estudio con cada vial etiquetado de acuerdo con los contenidos del vial. El farmacéutico/Enfermera del estudio, quien preparó la inyección, mantuvo el producto de investigación en un gabinete cerrado a la temperatura requerida, 15-25°C. El estudio ciego fue mantenido por el farmacéutico/Enfermera del estudio.

El vehículo placebo para la capsiacina purificada fue suministrado en viales que contenían 5 mL. Se utilizó anestésico local (Lignocaína 2%) para cada infiltración.

El estudio fue en un único centro, al azar, doble ciego, placebo controlado, Fase II del estudio de la seguridad y eficacia de la capsiacina intra-operativa, cuando es co-administrada con anestésico local, en sujetos que se someten a osteotomía transposicional del primer metatarso y fijación para la corrección de deformidad hallux valgus. La dosis de capsiacina utilizada en la prueba fue de 1000 µg.

El estudio fue diseñado para incluir 40 sujetos de evaluación. Veinte (20) seleccionados al azar a un grupo de tratamiento de la capsiacina y veinte (20) al grupo control de placebo. Cada sujeto tuvo seis (6) visitas de estudio: un Día de Cribado (Día -28 a -1), un Día de Operación (Día 0), y cuatro (4) Visitas de seguimiento (agendados para los días 3, 10 y semanas 6 y 12).

En el Día de Operación (Día 0) fue realizado lo siguiente: a) *Pre-operación*: Antes de la iniciación de un bloqueo de tobillo block, se realizaron criterios de inclusión/exclusión. Los sujetos elegibles fueron seleccionados al azar, fue realizada la evaluación pre-tratamiento, que incluía controles de seguridad de laboratorio, medición de signos vitales, como una evaluación del dolor en el Hallux valgus objetivo, muestra de sangre para la medición de la concentración de capsiacina purificada, y revisión de medicaciones concomitantes; b) *Operación*: Un bloqueo de tobillo [lidocaína 0,5% (hasta un total de 20 mL)] fue iniciado por el investigador para proporcionar anestesia quirúrgica, y luego fue realizada una osteotomía transposicional del primer metatarso +/- una osteotomía Akin de la falange proximal de acuerdo con las prácticas y procedimientos normales. Inmediatamente previo al cierre de la herida, el Investigador dejó caer lentamente en forma de gotas la medicación del estudio (4 mL) desde una jeringa dentro de la herida, asegurando una exposición uniforme del tejido. La herida fue cerrada entonces de acuerdo con las prácticas y procedimientos normales.

Post-Operación

En las 24 horas siguientes a la administración de la medicación del estudio, los signos vitales (tasa de pulso supina y presión sanguínea) fueron registrados a las 1, 2, 4 y 24 horas post administración. Una evaluación VAS del dolor en el lugar de la operación fue realizada a las 1, 4, 8, 12 y 24 horas post administración. En aquellas instancias donde

ES 2 311 756 T3

las mediciones VAS coinciden con los procedimientos de muestreo de sangre, fue realizada primero una evaluación. Las muestras de sangre para la medición de la concentración de capsiacina fueron obtenidas a las 1, 2, y 4 horas post administración. La cantidad de cada muestra de sangre fue 10 mL. Las evaluaciones de seguridad del laboratorio, por ejemplo, hematología, bioquímica, análisis de orina fueron realizadas a las 24 horas post administración. Los eventos adversos fueron espontáneamente informados por el sujeto y registrados. La medicación de analgesia de rescate fue proporcionada al sujeto si era requerida (inicialmente diclofenac 50 mg, repetido a intervalos de 8 horas si era necesario). Cuando el Investigador consideró que el diclofenac proporcionaba un inadecuado alivio del dolor entonces se proporcionó al sujeto alfentanil 1 mg, repetido a intervalos de 6 horas, si era necesario. Después de la salida del hospital, el alfentanil fue substituido con co-codamol 30/500 (codeína fosfato 30 mg + paracetamol 500 mg), repetido a intervalos de 4 horas cuando era necesario. Cualquier uso de medicación de rescate o medicación concomitante fue registrado en el CRF del sujeto. A las 24 horas post administración de la medicación del estudio, el sujeto fue egresado de la clínica.

Seguimiento

Seguimiento (días 1-10): Después de la salida de la clínica, se proporcionó al sujeto de una tarjeta diaria para los Días 1-10, y se le pidió que registrara: una evaluación VAS del dolor en el lugar de la operación, realizada cada mañana; tiempo y cantidad cualquier medicación de rescate tomada por el sujeto (en cualquier momento); uso de medicaciones concomitantes (en cualquier momento); eventos adversos experimentados por el sujeto (en cualquier momento). Cada sujeto fue también solicitado de regresar a la clínica el Día 3 y el Día 10 post-operación. En estas visitas clínicas el investigador examinó la tarjeta diaria del sujeto y resolvió cualquier entrada no clara o inconsistente. Los datos de la tarjeta diaria fueron transcritos al CRF sujeto. El lugar de la operación fue inspeccionado por el investigador para confirma que tenía lugar un sanado normal de la herida.

Seguimiento (Semana 6): El sujeto fue solicitado a regresar a la clínica a las 6 semanas post operación. El lugar de la operación fue inspeccionado por el investigador para confirmar que tenía lugar un sanado normal de la herida. El sujeto fue interrogado sobre cualquier evento adverso que hubiera experimentado desde la última visita clínica, y cualquier uso de medicación concomitante.

Seguimiento (Semana 12): El sujeto fue solicitado para regresar a la clínica a las 12 semanas post operación. El lugar de la operación fue inspeccionado por el investigador para confirmar que tenía lugar un sanado normal de la herida. El sujeto fue interrogado sobre cualquier evento adverso que pudiera haber experimentado desde la última visita clínica, desde la última visita clínica, y cualquier uso de medicación concomitante. El investigador egresaba al sujeto del estudio.

Los resultados del estudio de bunionectomía prueban que la capsiacina administrada en una dosis de 1000 μ g dentro de la herida previo al cierre de la herida redujo tanto el índice de dolor así como el uso de rescate como se muestra en las Figuras 3 y 4. La reducción en rescate estuvo casi siempre asociada con el mantenimiento del índice VAS, es decir, la nueva droga simplemente substituye la antigua droga (Ver; Tabla 4 a continuación):

TABLA 4

Tiempo	Placebo	capsiacina purificada
1 hr	3,3 +/- 2,3	11,1 +/- 7,3
4 hr	3,1 +/- 2,2	10,7 +/- 3,6
8 hr	19,7 +/- 4,9	5,5 +/- 2,3
12 hr	28,1 +/- 9,0	8,2 +/- 3,8
24 hr	11,7 +/- 4,6	1,9 +/- 1,0
48 hr	19,3 +/- 8,9	5,9 +/- 2,5
72 hr	22,9 +/- 9,9	10,6 +/- 3,5
media +/- SEM n=10 placebo, n=11 capsiacina purificada P<0,05 en cada punto de tiempo		

La administración de 1000 μ g de capsicacina previo al cierre de la herida disminuyó el rescate opiáceo. Sólo el 45% de los sujetos del estudio seleccionados al azar para recibir la capsicacina requirieron rescate (un sujeto requirió rescate a la 1 hr, un segundo sujeto requirió rescates a las 4 hr, un tercer sujeto requirió rescate a las 5 hr, un cuarto sujeto requirió rescate a las 8 hr, y un quinto sujeto requirió rescate a las 12 hr; 6 sujetos no requirieron rescate en 72 horas (n=11)), mientras que el 80% de los sujetos de estudio seleccionados al azar para recibir placebo requirió rescate (un sujeto requirió rescate a la 1 hr, un segundo sujeto requirió rescate a las 2 hr, un tercer sujeto requirió rescate a las 6 hr, un cuarto sujeto requirió rescate a las 8 hr, un quinto sujeto requirió rescate a las 12 hr, un sexto sujeto requirió rescate a las 14 hr, un séptimo y octavo sujetos requirieron rescate a las 16 hr, y 2 sujetos no requirieron rescate en 72 horas (n=10) P<0,05).

Ejemplo IV

Estudio de esternotomía media

El objetivo primario del estudio es determinar la cantidad de consumo de opiáceo y los índices de dolor postoperatorio a continuación de una esternotomía media para pacientes que recibieron capsicacina purificada mediante infiltración y/o inyección. Los sujetos elegibles son pacientes que se someten a cirugía cardíaca, pulmonar, o mediastinal por cualquier indicación entre las edades de 20-70 años. La operación se lleva a cabo bajo anestesia general y son cuidadosamente observados en una unidad de cuidado post-anestesia como por la práctica de la institución. La droga del estudio será administrada a los bordes del esternón, músculos (por ejemplo, bordes del músculo), hueso (por ejemplo, bordes del hueso), y tejidos. Todos los pacientes reciben estándar de cuidado opiáceo bajo demanda para el tratamiento del dolor cuando son transferidos a la sala. La dosis de capsicacina es administrada a los bordes del esternón, el músculo, los tejidos y/o hueso.

El dolor es determinado utilizando escala - línea base VAS 100 mm, cada 60 minutos comenzando cuando el paciente primero es colocado en una silla al costado de la cama (o ambulatorio) durante 24 horas y luego cada 4 horas mientras está despierto hasta la salida del hospital. Los diarios de los pacientes serán utilizados durante un período de dos semanas siguientes al egreso.

El punto final del primario estudio es el tiempo hasta el primer requerimiento de opiáceo postoperatorio. La cantidad de opiáceo de rescate utilizado se registra cada 24 horas durante las primeras 2 semanas, los pacientes completarán un cuestionario de opiáceos relacionado con síntomas de insuficiencia (SDS).

Ejemplo V

Estudio de colecistectomía laparoscópica

El objetivo primario de este estudio es evaluar la cantidad de consumo de opiáceo y los índices de dolor postoperatorio a continuación de una colecistectomía laparoscópica en pacientes a los que se administra capsicacina purificada mediante infiltración y/o inyección. Los sujetos de estudio recibirán una dosis de capsicacina purificada en proximidad al lugar quirúrgico.

Este estudio incluye 40 pacientes (20 seleccionados al azar para recibir la droga capsicacina del estudio y 20 seleccionados al azar para recibir la droga placebo del estudio) entre las edades de 20-60 años con cálculos biliares sintomáticos. La operación se lleva a cabo bajo anestesia general y el sujeto es observado de cerca en una unidad de cuidado post-anestesia durante hasta 24 horas y permanece en el hospital (típicamente durante 1 a 5 días). Todos los pacientes recibieron estándar de cuidado opiáceo a demanda para el tratamiento del dolor antes de la salida, y opiáceo (a ser determinado) después de la salida. El dolor se determinó utilizando VAS escala - línea base 100 mm, cada 30 minutos hasta la 2da hora del postoperatorio luego cada 4 horas las siguiente 12 horas, a las 24 horas y a los 2, 3, 4, 5, 6 y 7 días. Los diarios de los pacientes son utilizados a continuación del egreso. El sujeto de estudio recibirá una dosis de capsicacina purificada 1000-3000 μ g dividida sobre las 4 partes de la herida infiltrada a lo largo de los bordes del corte del músculo.

El punto final del estudio primario es el tiempo para requerir la primera analgesia postoperatoria. La cantidad de rescate opiáceo es cada 24 horas para los primeros 3 días, los pacientes completan un cuestionario opiáceos relacionado con síntomas de insuficiencia (SDS).

Ejemplo VI

Estudio de reemplazo de rodilla

El objetivo primario del estudio evalúa la cantidad de consumo de opiáceo y los índices de dolor postoperatorio a continuación de una cirugía de reemplazo de rodilla para pacientes que recibieron la administración de capsicacina purificada mediante infiltración.

Este estudio incluye 80 pacientes (20 pacientes son seleccionados al azar para recibir placebo, 20 seleccionados al azar para recibir capsicacina 300 μ g, 20 seleccionados al azar para recibir capsicacina 1000 μ g, y 20 seleccionados al azar para recibir capsicacina 2000 μ g). Los sujetos elegibles son pacientes que se someten a una cirugía de reemplazo de rodilla entre las edades de 20-70 años.

La operación de reemplazo de rodilla se lleva a cabo bajo anestesia general y es observada con cuidado en una unidad de cuidado post-anestesia así como por la práctica de la institución. Todos los pacientes reciben estándar de cuidado opiáceo a demanda para el tratamiento del dolor una vez que son transferidos a la sala. El volumen de capsicacina administrada dentro de la abertura de una herida durante el cierre oscila desde aproximadamente 5 ml hasta aproximadamente 10 ml.

El dolor se determinó utilizando escala - línea base VAS 100 mm, cada 60 minutos comenzando cuando el paciente primero es colocado en flexión/extensión mecánica durante 24 horas y luego cada 4 horas mientras está despierto hasta la salida del hospital. Los diarios de los pacientes son utilizados a continuación del egreso durante un período de dos semanas.

Ejemplo VII

Estudio de mastectomía

La mastectomía resulta en dolor significativo y requiere dosis substanciales de opiáceos en el postoperatorio. Las técnicas analgésicas que proporcionan buen control del dolor mientras que minimizan los efectos laterales del opiáceo son por lo tanto altamente deseables. El objetivo primario del estudio es determinar la cantidad de consumo de opiáceo y los índices de dolor postoperatorio a continuación de una mastectomía para pacientes que recibieron capsicacina.

El estudio incluye 80 pacientes (20 pacientes son seleccionados al azar para recibir el placebo, 20 seleccionados al azar para recibir capsicacina 300 μ g, 20 seleccionados al azar para recibir capsicacina 1000 μ g, y 20 seleccionados al azar para recibir capsicacina 2000 μ g). Los pacientes elegibles incluyen pacientes que se someten a una mastectomía entre las edades de 20-70 años. La operación se lleva a cabo bajo anestesia general y es observada muy cercanamente en una unidad de cuidado post-anestesia así como por la práctica de la institución. Todos los pacientes reciben el estándar de cuidado opiáceo bajo demanda para el tratamiento del dolor una vez que son transferidos a la sala.

La dosis de droga del estudio es administrada mediante infiltración en un volumen desde aproximadamente 5 ml hasta aproximadamente 10 ml dentro de la cavidad de la herida durante el cierre.

El dolor se determinó utilizando escala - línea base VAS 100 mm, cada 60 minutos comenzando cuando el paciente primero es colocado en flexión/extensión mecánica durante 24 horas y luego cada 4 horas mientras está despierto hasta la salida del hospital. Los diarios de los pacientes son utilizados a continuación del egreso durante un período de dos semanas.

El punto final primario es tiempo hasta el primer requerimiento de opiáceo postoperatorio. El rescate opiáceo se produce cada 24 horas durante las primeras 2 semanas, los pacientes completan un cuestionario opiáceos relacionado con síntomas de insuficiencia (SDS).

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante está prevista únicamente para ayudar al lector y no forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto el máximo cuidado en su realización, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP declina cualquier responsabilidad en este respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- US4997853A [0006]
- US5063060A [0006]
- US5178879A [0006]
- US5296225A [0006]
- US5665378A [0006]
- US6248788B [0006]
- US6239180B [0006]

- US4599342A [0006]
- US4313958A [0006] [0027]
- 5 • US5962532A [0028]
- US46116403P [0033]
- US461164P [0033]
- 10 • US5188837A [0048]
- US4275059A [0116]
- 15 • US4264582A [0116]
- US4282214A [0116]
- US4216212A [0116]
- 20 • US4269828A [0116]

Literatura citada en la descripción que no son patentes

- 25 • **MICHALSKA et al.** Synthesis and Local Anesthetic Properties of N-substituted 3,4-Dimethoxyphenethylamine Derivatives Diss *Pharm. Pharmacol.*, 1972, vol. 24, 17-25 [0002]
- *Chem. Abs.*, vol. 77, 19271- [0002]
- 30 • **WATSONEVANS** *Pain*, 1992, vol. 51, 375-79 [0006]
- **TANDAN et al.** *Diabetes Care*, 1992, vol. 15, 8-13 [0006]
- *Arch Intern Med*, 1991, vol. 151, 2225-9 [0006]
- 35 • **WATSON et al.** *Pain*, 1988, vol. 33, 333-40 [0006]
- **WATSON et al.** *Clin. Ther.*, 1993, vol. 15, 510-26 [0006]
- 40 • **BERNSTEIN et al.** *J. Am Acad Dermatol*, 1989, vol. 21, 265-70 [0006]
- **MORGANLANDER et al.** *Annals of Neurology*, 1990, vol. 29, 199- [0006]
- **DEAL et al.** *Clin Ther*, 1991, vol. 13, 383-95 [0006]
- 45 • **MCCARTHY MCCARTHY J.** *Rheumatol*, 1992, vol. 19, 604-7 [0006]
- **ALTMAN et al.** *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 1994, vol. 23, 25-33 [0006]
- 50 • **SCHNEIDER et al.** *Anesthesiology*, 1991, vol. 74, 270-281 [0046]
- **MASTERS et al.** *Soc. Neurosci. Abstr.*, 1992, vol. 18, 200- [0046]
- **HAYNES et al.** *Anesthesiology*, 1985, vol. 63, 490-499 [0048]
- 55 • **ADAMS VICTOR** Principles of Neurology McGraw-Hill Information Services Company 198900001036- [0058]
- **WOLFE et al.** *Arthritis Rheum*, 1990, vol. 33, 160-72 [0060]
- 60 • **GOLDENBERG** *Current Opinion in Rheumatology*, 1996, vol. 8, 113-123 [0060]
- **MOLDOFSKY et al.** *Psychosom Med*, 1975, vol. 37, 341-51 [0060]
- **WOLFE et al.** *J Rheum*, 1996, vol. 23, 3- [0060]
- 65 • **YUNUS et al.** *Semin Arthritis Rheum*, 1981, vol. 11, 151-71 [0060]
- **RUSSELL** *Rheum Dis Clin NA*, 1989, vol. 15, 149-167 [0061]

ES 2 311 756 T3

- **RUSSELL** *et al. J Rheumatol*, 1992, vol. 19, 104-9 [0061]

- **VAEROY** *Pain*, 1988, vol. 32, 21-6 [0061]

5 • **BONICA** Matucci-Cerinic, *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 1993, vol. 19, 975-991 [0061]

- **LEAFEBIGER** *The Management of pain* 1990000095-121 [0061]

- **GOODMANGILMAN'S** *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 19960000617-57 [0115]

10

- *Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs* GLEN R. HANSON *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 19950000vol. II, 1196-1221 [0115]

- **H.R. HERSCHEMAN** *Canc. Metas. Rev.*, 1994, vol. 13, 256- [0127]

15

- **E.A. MEADE** *et al. J. Biol. Chem.*, 1993, vol. 268, 6610- [0127]

- **D. KLEINKNECHT** *Sem. Nephrol.*, 1995, vol. 15, 228- [0128]

20

- **M.J.S. LANGMAN** *et al. Lancet*, 1994, vol. 343, 1075- [0128]

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Uso de la capsicacina en la preparación de un medicamento para un procedimiento para aliviar el dolor en un lugar en un ser humano o animal en necesidad del mismo, dicho procedimiento que comprende:

10 administrar en un lugar doloroso discreto en un ser humano o animal en necesidad del mismo una única dosis inyectable, implantable o infiltrable de capsicacina en una cantidad efectiva para desnervar dicho lugar discreto sin provocar un efecto fuera del lugar discreto y para atenuar el dolor que emana desde dicho lugar, siendo dicha dosis efectiva desde 1 μg a 5000 μg de capsicacina que tiene al menos una 95% de pureza de trans-capsicacina cuando dicha
15 dosis es inyectada o implantada dentro de un lugar discreto seleccionado a partir de un lugar quirúrgico, una herida abierta, un espacio del cuerpo, un lugar intra-articular, un lugar intercostal, un lugar intra-sinovial, un lugar intra-arterial, un lugar intra-espal, una bolsa, un tendón, un ligamento, un hueso, un músculo, un nervio, un lugar de una lesión, y un lugar de un tumor, en tejido blando o hueso o siendo dicha dosis efectiva desde 1 μg a 15,000 μg de capsicacina que tiene al menos a 95% de pureza de trans-capsicacina cuando dicha dosis es administrada mediante infiltración dentro de un lugar quirúrgico o herida abierta;

co-administrar una cantidad efectiva de un agente adjunto que comprende un agente anti-inflamatorio no esteroide.

20 2. Uso según la reivindicación 1, en donde el adjunto agente es en la misma formulación que la capsicacina.

3. Uso según la reivindicación 1, en donde el agente adjunto es en una formulación diferente de la capsicacina.

25 4. Uso según la reivindicación 1, en donde el agente adjunto es administrado mediante una ruta diferente de la capsicacina.

5. Uso según la reivindicación 1, en donde el agente adjunto es administrado mediante la misma ruta que la capsicacina.

30 6. Uso según la reivindicación 1, en donde el agente adjunto es administrado oralmente, a través de implante, parenteralmente, sublingualmente, rectalmente, tópicamente, o a través de inhalación.

7. Uso según la reivindicación 3, en donde la administración de la capsicacina y la coadministración del agente adjunto tiene duraciones de efecto superpuestas.

35 8. Uso según la reivindicación 1, en donde el agente no esteroide anti-inflamatorio es seleccionado a partir del grupo consistente en aspirina, ibuprofeno, diclofenac, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, quetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muprofeno, trioxaprofeno, supro-
40 feno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acetmetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicamo, sudoxicamo o isoxicamo, sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y de las mismas; estando dicha agente no esteroide anti-inflamatorio en una cantidad efectiva para reducir el dolor y/o la inflamación en el lugar de administración de la capsicacina.

45 9. Uso según la reivindicación 1, en donde el agente no esteroide anti-inflamatorio es seleccionado a partir del grupo consistente en enrofecoxib, celecoxib, DUP-697, flosulide, meloxicamo, 6-MNA, L745337, nabumetona, nimesulide, NS-398, SC-5766, T-614, L-768277, GR-253035, JTE-522, RS-57067-000, SC-58125, SC-078, PD-138387, NS-398, flosulide, D-1367, SC-5766, PD164387, etoricoxib, valdecocib y parecoxib o sales farmacéuticamente aceptable del mismo; estando dicha agente no esteroide anti-inflamatorio en una cantidad efectiva para reducir el dolor y/o la inflamación en el lugar de administración de la capsicacina.
50

10. Uso según la reivindicación 1, en donde el agente adjunto es administrado oralmente.

11. Uso según la reivindicación 1, en donde el agente adjunto es administrado parenteralmente.

55 12. Uso según la reivindicación 1, que comprende además administrar un anestésico local al ser humano o animal.

13. Uso según la reivindicación 1, en donde dicha dosis inyectable o implantable de capsicacina es desde aproximadamente 10 hasta 3000 μg preferentemente desde 300 hasta 1200 μg .

60 14. Uso según la reivindicación 1, en donde dicha dosis infiltrable de capsicacina es desde 500 hasta 15.000 μg preferentemente desde 600 hasta 10.000 μg .

65 15. Composición farmacéutica inyectable o implantable para atenuar el dolor en un lugar en un ser humano o animal en necesidad del mismo, que comprende: desde 1 μg hasta 5000 μg de capsicacina que tiene al menos un 95% de pureza de trans-capsicacina, un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección o implantación; y al menos un agente adjunto que comprende un agente no estemidal anti-inflamatorio en una cantidad efectiva para disminuir el efecto no deseado de la capsicacina.

16. Composición farmacéutica infiltrable para atenuar el dolor en un lugar en un ser humano o animal en necesidad del mismo, que comprende: desde 1 ug hasta 15.000 ug de capsiaquina que tiene al menos un 95% de pureza de trans-capsiaquina, un vehículo farmacéuticamente aceptable para infiltración; y al menos un agente adjunto que comprende un agente no esteroide anti-inflamatorio en una efectiva cantidad para disminuir un efecto no deseado del capsiaconoide.

17. Composición de las reivindicaciones 15 y 16, en donde el agente no esteroide anti-inflamatorio es seleccionado a partir del grupo consistente en aspirina, ibuprofeno, diclofenac, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, quetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muoprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclórico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acemetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicamo, sudoxicamo o isoxicamo, sales farmacéuticamente aceptable del mismo, y de las mismas; estando dicho agente no esteroide anti-inflamatorio en una cantidad efectiva para reducir el dolor y/o la inflamación en el lugar de administración de la capsiaquina.

18. Composición de las reivindicaciones 15 y 16, en donde el agente no esteroide anti-inflamatorio es seleccionado a partir del grupo consistente en rofecoxib, celecoxib, DUP-697, flosulide, meloxicamo, 6MNA, L-745337, nabumetona, nimesulide, NS-398, SC-5766, T-614, L-768277, GR-253035, JTE-522, RS-57067-000, SC-58125, SC-078, PD-138387, NS-398, flosulide, D-1367, SC-5766, PD-1643 87, etoricoxib, valdecoxib y parecoxib o sales farmacéuticamente aceptable del mismo; estando dicho agente no esteroide anti-inflamatorio en una cantidad efectiva para reducir el dolor y/o la inflamación en el lugar de administración de la capsiaquina.

19. Uso según la reivindicación 1, en donde dicho lugar intra-articular es seleccionado a partir del grupo consistente en la rodilla, cadera, codo, esternoclavicular, ternoromandibular, carpal, tarsal, muñeca, tobillo, disco intervertebral, ligamentum flavum, y cualquier otra articulación.

20. Uso según la reivindicación 1, en donde dicho lugar quirúrgico es un lugar asociado con esternotomía media, bunionectomía, mastectomía, colecistectomía, herniorrafía, Neuroma de Morton, bursitis, tendinitis, artritis, dolor de espalda, espolón del talón y otros desórdenes ortopédicos.

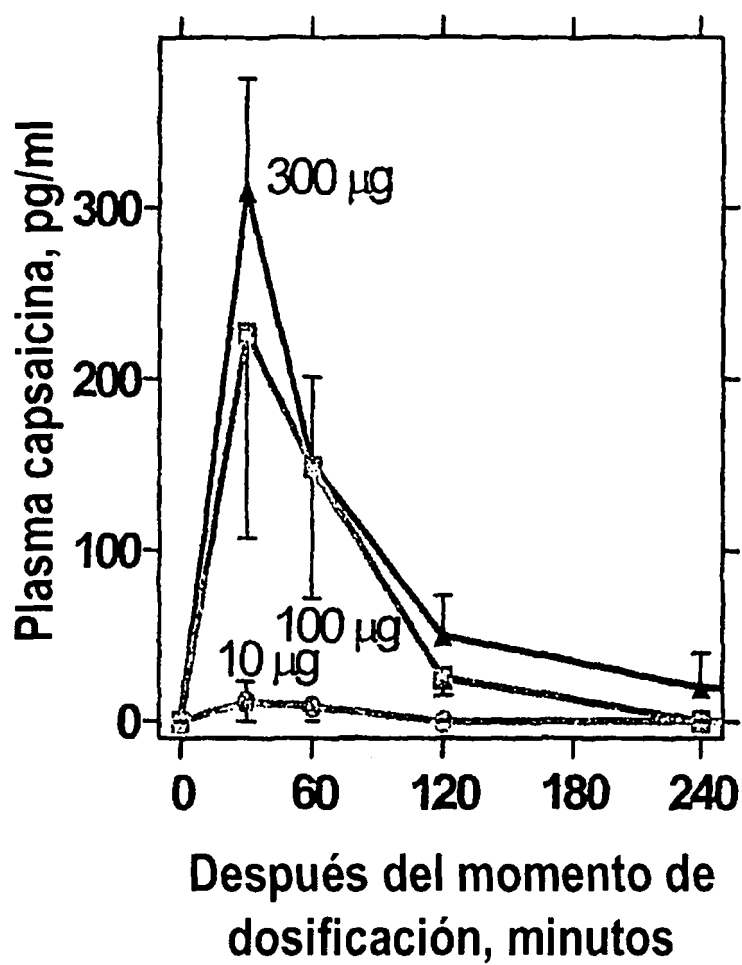
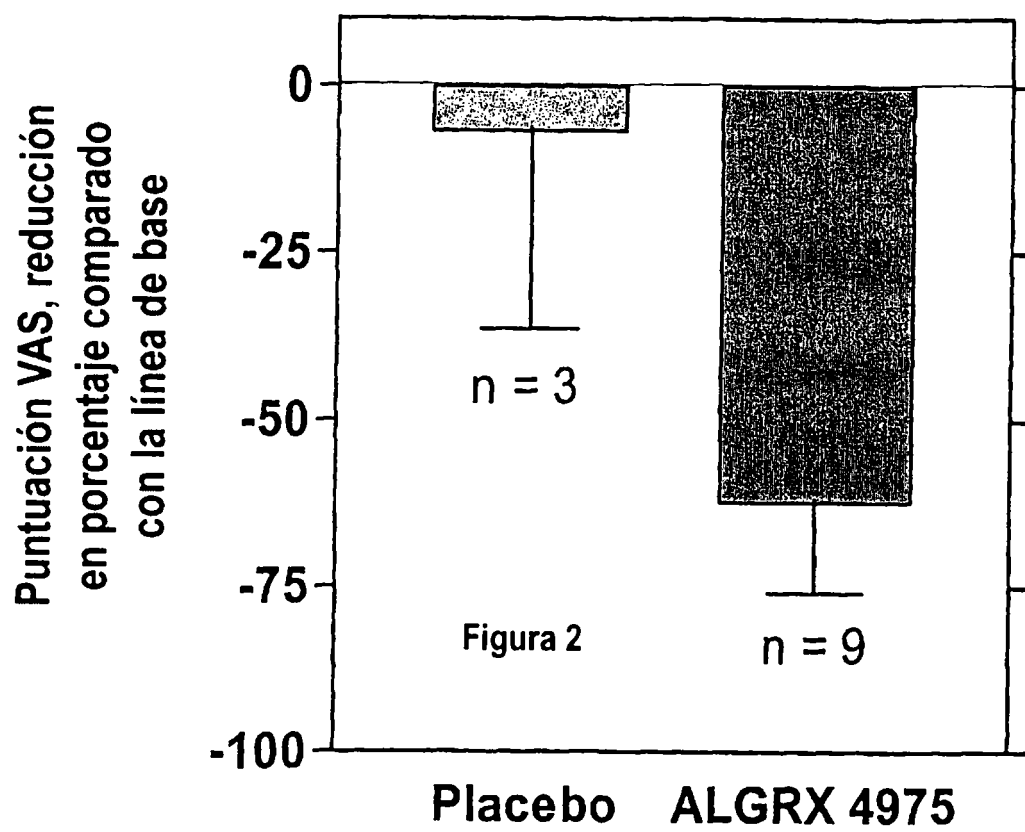
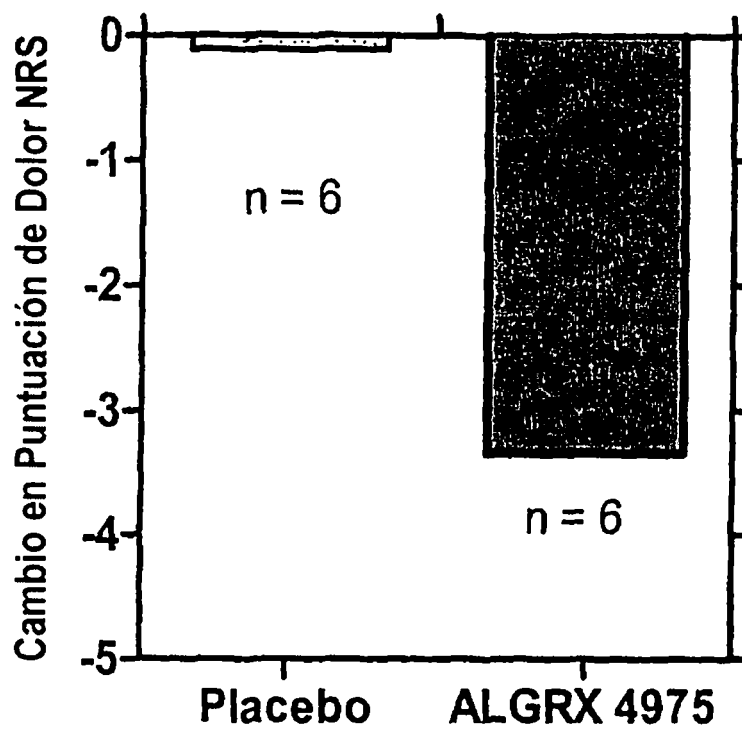


Figura 1





Cambio en la puntuación de dolor NRS a las tres semanas después de la administración, $P=0,05$
Puntuación final NRS, placebo = 7,30, ALGRX4975 = 3,97,
 $P = 0,03$

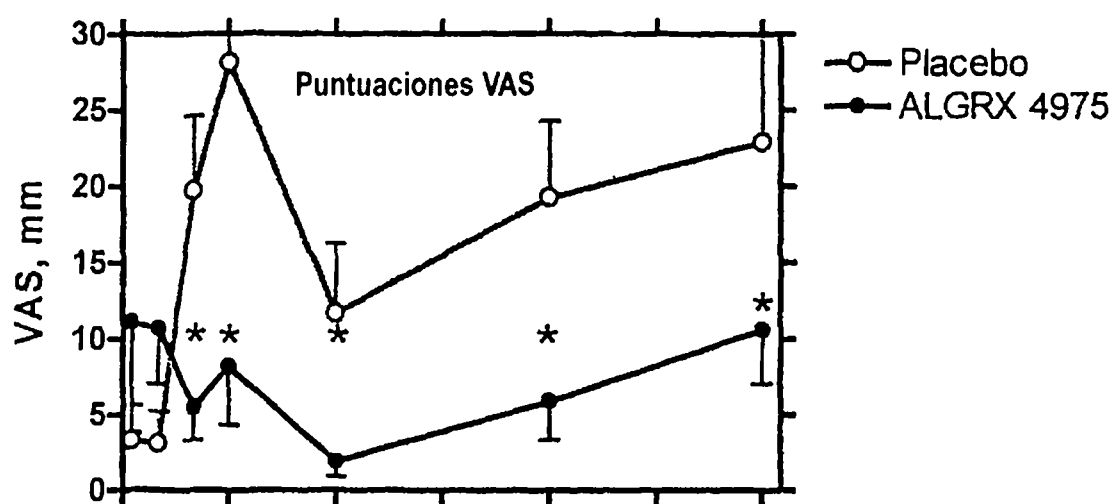
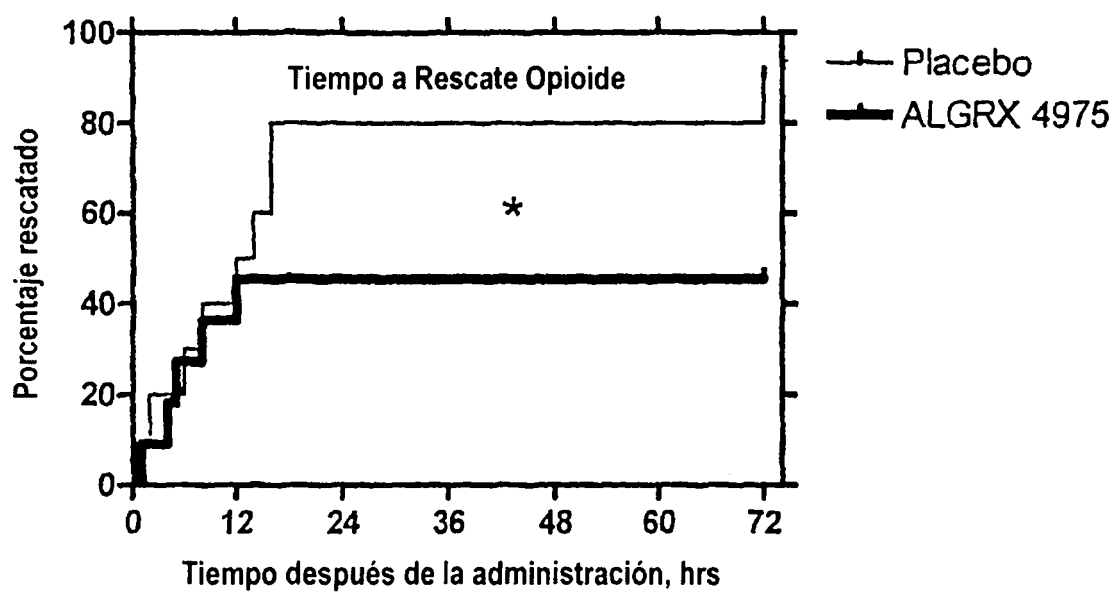


Figura 4



*p < 0,05 comparado con placebo;
 - todos los pacientes con bloqueo de
 lidocaína durante la cirugía

Figura 5